

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Направление подготовки: Химия

Образовательная программа: Химия

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

Реакции циклических ангидридов с иминами (реакция Кастаньоли-Кушмана) без
растворителя

Студент 2 курса

Лепихина Анастасия Викторовна

Уровень/ступень образования:

Магистратура

Научный руководитель:

Профессор, д.х.н. Красавин Михаил Юрьевич

Санкт-Петербург

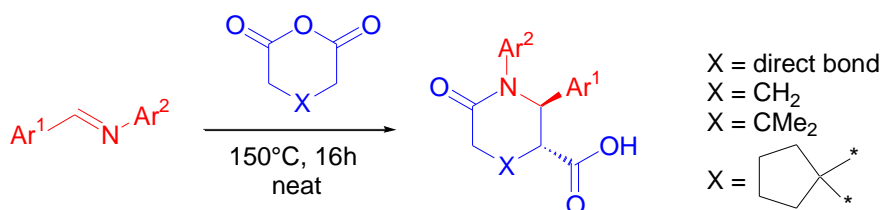
2017

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	3
1. Обзор литературы.....	4
1.1 Общие сведения.....	4
1.2 Реакции формального циклоприсоединения циклических ангидридов и иминов (реакция Кастаньоли-Кушмана).....	6
1.3 Ангидриды в реакции Кастаньоли-Кушмана.....	9
1.4 Янтарный и глутаровый ангидриды в реакции Кастаньоли-Кушмана.....	15
2. Экспериментальная часть.....	22
2.1 Синтез исходных соединений.....	22
2.2 Температурный скрининг.....	26
2.3 Синтез целевых лактамов.....	27
2.4 Синтез сукцинимидов.....	46
3. Обсуждение результатов.....	48
Выводы.....	70
Список цитированной литературы.....	71
Приложения.....	73

ВВЕДЕНИЕ

Реакция Кастаньоли-Кушмана (РКК) является удобным методом синтеза лактамов. Она позволяет получать сложные полизамещенные гетероциклические соединения из простых и доступных – иминов и циклических ангидридов.



Лактамовые кислоты и их производные находят широкое применение в синтезе природных соединений, так называемых «lead-like» соединений в медицинской химии, а также других молекул, представляющих биологический интерес [1]. Так, например, 5-членный лактам 2-пирролидон входит в структуру ноотропных препаратов рацетамовой группы (котинин, пирацетам, этосуксимид, прамирацетам).

Современные тенденции химии и все чаще говорят о том, что методы, которые мы разрабатываем, не должны наносить угрозу окружающей среде. Сейчас всем известна концепция «зеленой» химии, которая постулирует необходимость по минимуму использовать органические растворители (или не использовать их вообще), а также стремиться к максимальной атомной эффективности [2]. Примечательно, что одной из характерных черт РКК является её атомэкономичность: действительно, все атомы из альдегида, первичного амина и циклического ангидрида включаются в структуру продукта (за исключением воды, которая выделяется во время образования основания Шиффа).

Соответствие РКК одному из важнейших принципов «зеленой» химии - максимальной атомной эффективности, побудило нас также провести исследование на соответствие другому, не менее важному принципу, суть которого заключается в отсутствии органических растворителей в реакции, что является крайне выгодным с многих точек зрения, в том числе с экологической и экономической.

Более того, мы ставили перед собой цель расширить круг субстратов в РКК, а также ввести новые для этой реакции ангидриды, что позволит значительно расширить круг образующихся лактамовых кислот.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие сведения

Исторически ангидриды служат в качестве мягких ацилирующих агентов. Одним из первых примеров реакции, в которой алифатические ангидриды выступают в качестве *C*-нуклеофилов и участвуют в конденсации с альдегидами в присутствии слабого основания, является реакция Перкина (схема 1.1) [3,4].

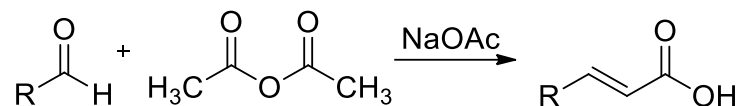


Схема 1.1 – Реакция Перкина.

Реакции циклических ангидридов, действующих одновременно как ацилирующие агенты и *C*-нуклеофилы, обеспечивают эффективный одностадийный синтез полизамещенных гетероциклических и карбоциклических молекул. Ранее сообщения о реакциях янтарного ангидрида **1** с ароматическими альдегидами **2** (схема 1.2) [5,6], а также сообщение о реакции гомофталевого ангидрида (ГФА) **4** с альдегидами в присутствии сильного основания (схема 1.3) [7] демонстрируют способность циклических ангидридов к реакциям формального циклоприсоединения. Реакции ГФА, по всей видимости, происходят через депротонирование ангидрида, присоединение образовавшегося аниона по формильной группе, за которым следует внутримолекулярное раскрытие ангидридного цикла (схема 1.3).

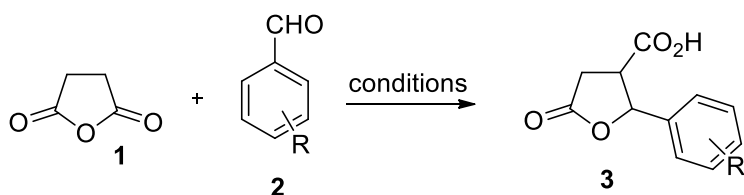


Схема 1.2 - Реакция янтарного ангидрида с бензальдегидом.

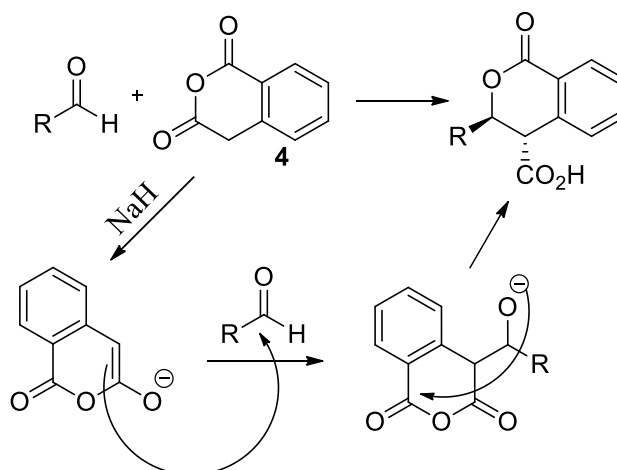


Схема 1.3 - Реакция гомоталеевого ангидрида с альдегидами.

В 1969 году Кастаньоли обнаружил, что реакция янтарного ангидрида **1** с иминами **5** и **6** приводит к продуктам формального циклоприсоединения (лактамам **7** и **8**) (схема 1.4) [8].

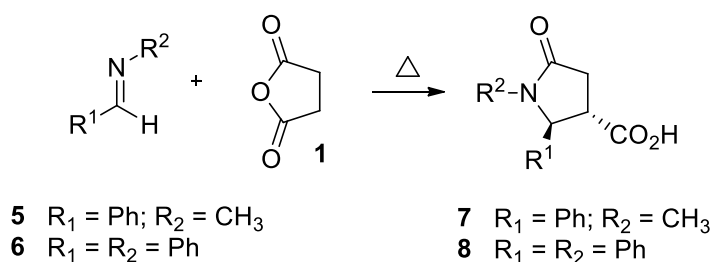


Схема 1.4 - Реакция янтарного ангидрида с иминами.

Это открытие, в сочетании с работами Кушмана [9] и Хаимовой [10] в 1977 году по изучению аналогичной реакции гомоталеевого ангидрида **4** при комнатной температуре (схема 1.5), послужило основой для большого числа последующих работ по изучению этой реакции.

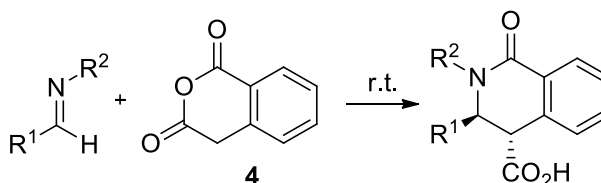


Схема 1.5 - Реакция гомоталеевого ангидрида с иминами.

Наконец, Тамура сообщил о родственной трансформации, в ходе которой гомоталеевый ангидрид **4** реагировал с акцепторнозамещенными алкенами и алкинами **9** с образованием бензоаннелированных соединений **10** (схема 1.6) [11].

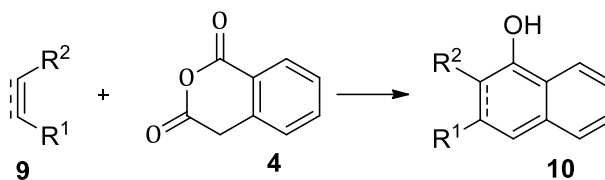


Схема 1.6 - Реакция гомоталевого ангидрида с алкенами и алкинами.

1.2 Реакции формального циклоприсоединения ангидридов и иминов (Реакция Кастаньоли-Кушмана (РКК))

Имины реагируют с циклическими ангидридами с образованием карбоксизамещенных лактамов. Впервые эта реакция наблюдалась на примере янтарного и глутарового ангидридов [8-10, 12-15]. Согласно современным механистическим представлениям, реакция Кастаньоли-Кушмана может протекать по двум альтернативным механизмам (схема 1.7):

1. Межмолекулярное *N*-ацилирование с последующей внутримолекулярной реакцией Манниха (путь *a*, схема).
2. Межмолекулярная реакция Манниха с последующим внутримолекулярным ацилированием (путь *b*, схема).

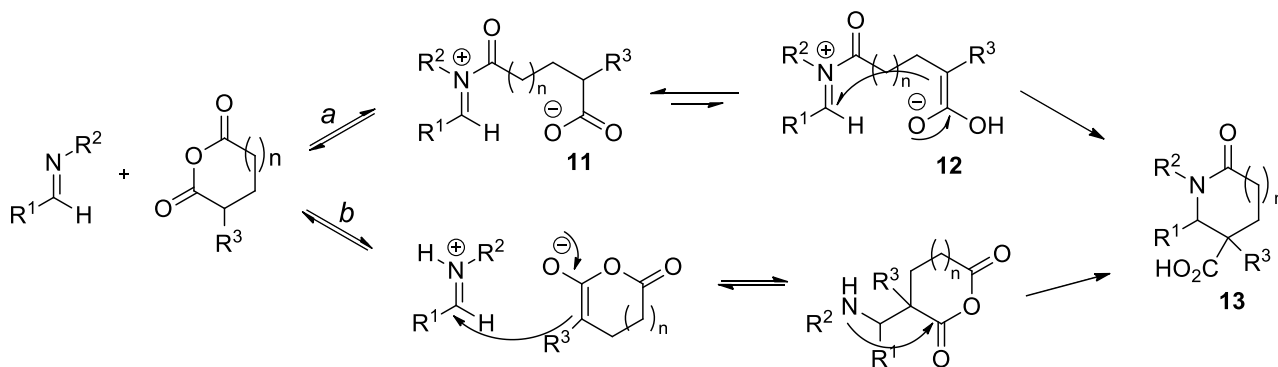


Схема 1.7 – Возможные механизмы РКК.

На сегодняшний день нельзя однозначно утверждать, по какому из механизмов реагирует тот или иной ангидрид. Однако известно, что механистически реакция гомоталевого ангидрида (**4**, ГФА), одного из наиболее активных ангидридов в РКК, по-видимому, будет сильно отличаться от реакций других менее реакционноспособных циклических ангидридов [12, 16]. Предполагается, что она протекает по пути *b*, который заключается в нуклеофильном присоединении

гомофталевого ангидрида в виде енольной формы к имину с последующим внутримолекулярным раскрытием ангидридного цикла.

Было отмечено, что также высоко реакционноспособный ангидрид α -цианоянтарной кислоты **14**, вероятно, реагирует по аналогичному механизму (схема 1.8), что было подтверждено квантово-химическими расчетами альтернативных путей реакции. [17]

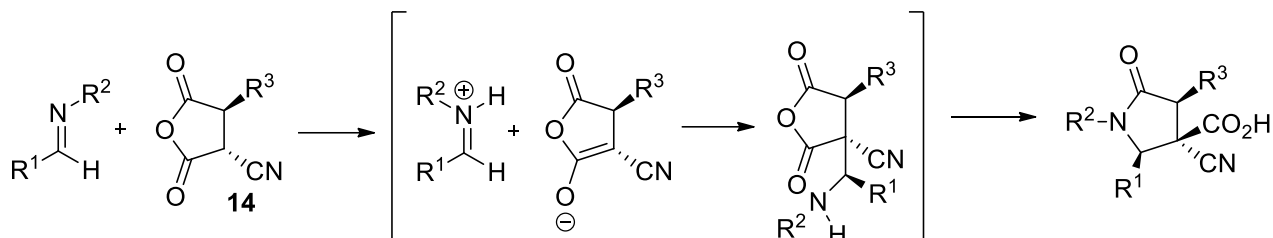


Схема 1.8 – Вероятный механизм реакции ангидрида α -цианоянтарной кислоты и имидами.

Сравнение энергетических профилей показало сильное предпочтение механизму типа Манниха (путь *b*, см выше). Подобный механизм был предложен и для другого типа высокоактивных циклических ангидридов, а именно α -сульфонилзамещенных янтарных **15** и глутаровых **16** ангидридов (рис.1.1) [18].

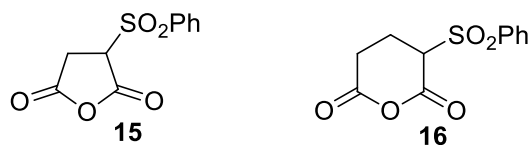


Рисунок 1.1 - α -сульфонилзамещенные янтарный **15** и глутаровый **16** ангидриды.

Однако нельзя исключать, что менее активные ангидриды, такие как незамещенные янтарный и глутаровый ангидриды, реагируют по механизму иминолиза (путь *a*). В этом случае реакция иминов с циклическими ангидридами протекает через образование цвиттерионного интермедиата **11** (схема 1.7). Этот карбоксилат *N*-ацилиминия находится в невыгодном равновесии с таутомерным енолятом **12**, который подвергается циклизации с образованием лактамного кольца **13**.

Этот механизм был предложен и развит Кушманом. Он также предположил, что интермедиат типа **11** может циклизироваться с образованием структуры типа **17** (схема 1.9)

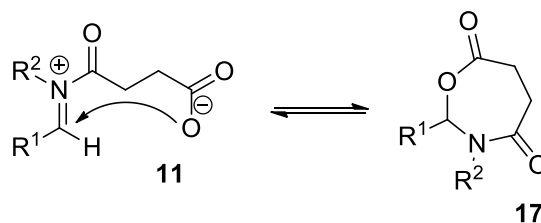


Схема 1.9 – Циклизация структуры **11** в структуру **17**.

В одной из своих работ он предпринял попытки выделить семичленный аддукт **18** из реакции *гем*-диметилантарного ангидрида **19** с *n*-метоксибензилиденциклогексиламином **20**. При проведении реакции в кипящем ксилоле Кушман выделил целевые продукты реакции (γ -лактамы) с низким выходом, а также *n*-метоксибензальдегид **21** и 1-циклогексил-3,3-диметилсукцинимид **22** (рис. 1.2). И, хотя эти результаты могут в той или иной степени говорить в пользу механизма иминолиза, необходимы дополнительные, более детальные исследования для окончательных выводов [12].

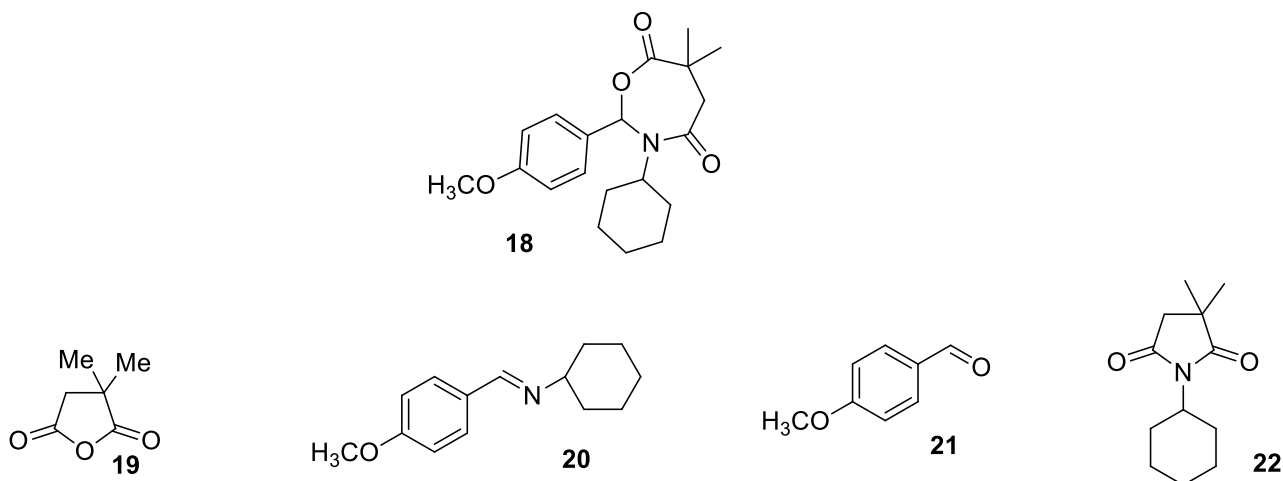


Рисунок 1.2 – **18** - семичленный аддукт (возможный побочный продукт РКК); **19** и **20** – реагенты в РКК; **21** и **22** – выделенные соединения в РКК.

Очевидно, что протеканию реакции как по пути **a**, так и по пути **b**, будут способствовать заместители, увеличивающие *СН*-кислотность α -положения, которая также коррелирует со способностью ангидрида к енолизации.

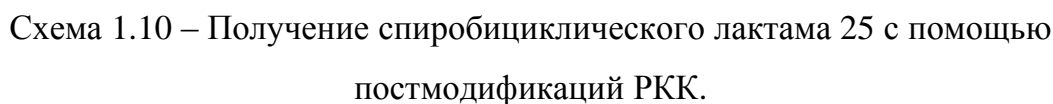
Если заместитель R^3 (схема 1.7) представляет собой анион-стабилизирующую группу (например, $-\text{Ph}$ или $-\text{SR}$), то реакция протекает при более низких температурах, что связано с повышенной стабилизацией енольного таутомера.

1.3 Ангидриды в реакции Кастаньоли-Кушмана

Вскоре после открытия реакции Кастаньоли-Кушмана на примере янтарного ангидрида, в реакцию вводились более реакционноспособные производные последнего.

Основываясь на более раннем наблюдении, сделанном Кушманом, что α -арилзамещенные янтарные ангидриды являются гораздо более конкурентными участниками реакции Кастаньоли-Кушмана [16], группа Дж. Т. Шо предложила применить этот аспект для достижения высокого уровня структурного разнообразия продуктов с помощью серии циклообразующих постмодификаций РКК [19]. В одном случае был синтезирован и применен 2-фтор-5-нитрофенилзамещенный янтарный ангидрид **23**. Это не только позволило провести реакцию Кастаньоли-Кушмана при комнатной температуре в толуоле, но и создало идеальную основу для получения спироциклического индолин-2-она **25** посредством вовлечения амидной группы **24** в реакцию внутримолекулярного нуклеофильного ароматического замещения (схема 1.10). Это один из редких случаев, в результате которого продуманная постмодификация реакции Кастаньоли-Кушмана приводит к быстрому увеличению молекулярной сложности [20]. Стратегия, изображенная на схеме 1.10, была недавно расширена и включает примеры, в которых нитрогруппу подвергают восстановлению [21].

Введение в янтарный ангидрид других анион-стабилизирующих групп, таких как арилтиогруппа, также может способствовать формальному циклоприсоединению [22]. Как и было показано группой Дж. Т. Шо, малеиновый ангидрид **26** может выступать в качестве акцептора Михаэля в реакциях с тиолами, в результате чего образуются α -тиоянтарные ангидриды **27**. Последние являются более реакционноспособными партнерами для реакции с имидами и могут образовывать тетразамещенные лактамы **28** с высокими выходами (схема 1.11) [23].



10

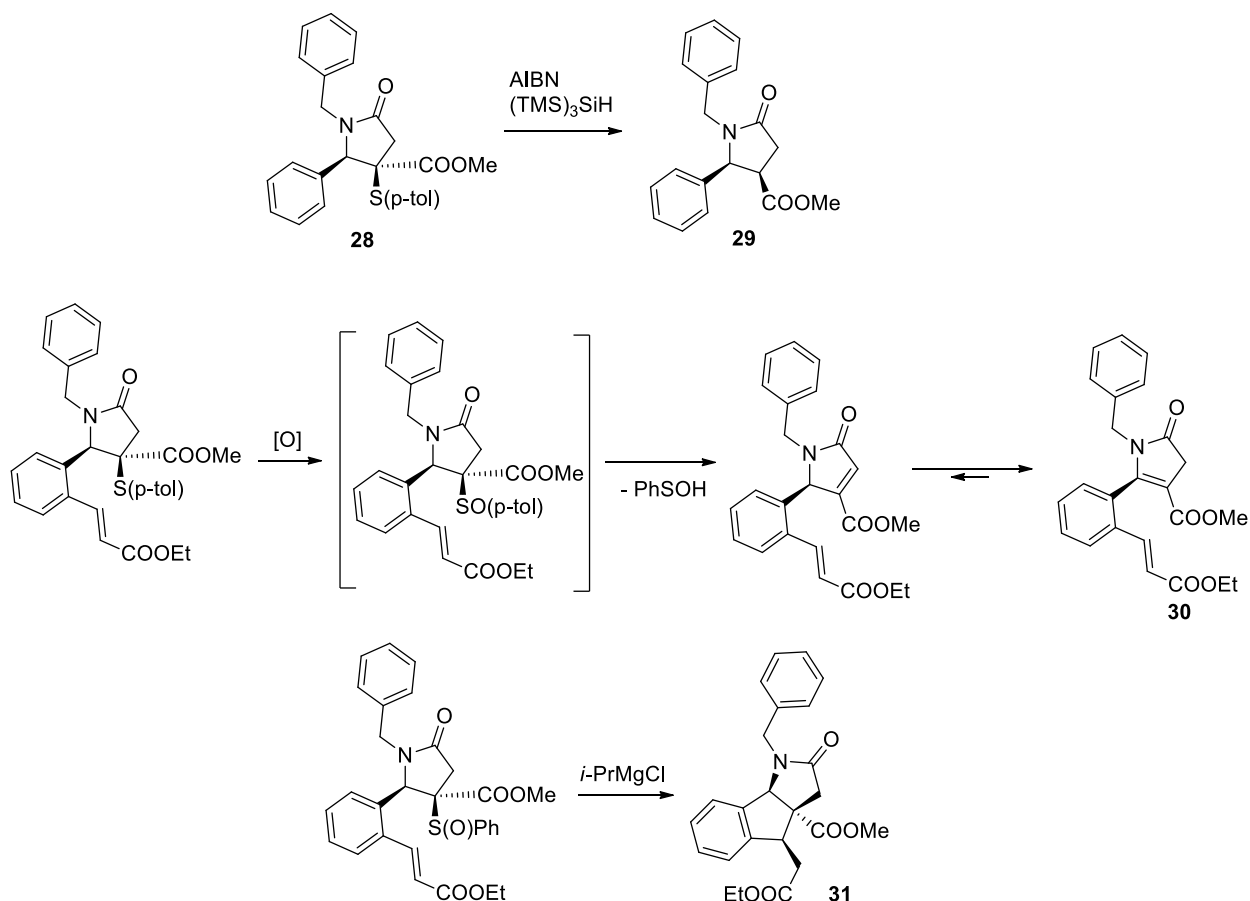


Схема 1.12 – Примеры манипулирования тиольной группой.

Было показано, что цианогруппа также значительно увеличивает реакционную способность янтарного ангидрида в реакции Кастаньоли-Кушмана. α -Цианоянтарный ангидрид **32** вводили в реакцию при комнатной температуре. При этом имин получали предварительно в ТГФ в присутствии этилортоформиата в качестве дегидратирующего агента. После этерификации получали целевые лактамы **33** с высокими выходами (схема 1.13) [21]. Более того, полизамещенные продукты **33** могут быть дополнительно диастереоселективно проалкилированы, как показано в примере получения соединений **34** [26].

Альтернативно, вместо того, чтобы вводить заместители путем алкилирования продуктов реакции Кастаньоли-Кушмана, требуемые заместители могут быть включены в структуру α -цианоянтарного ангидрида (как в структуре **35**), что обеспечивает высокие выходы диастереомерно чистых пентазамещенных лактамов (таких как **36**) (схема 1.14) [26].

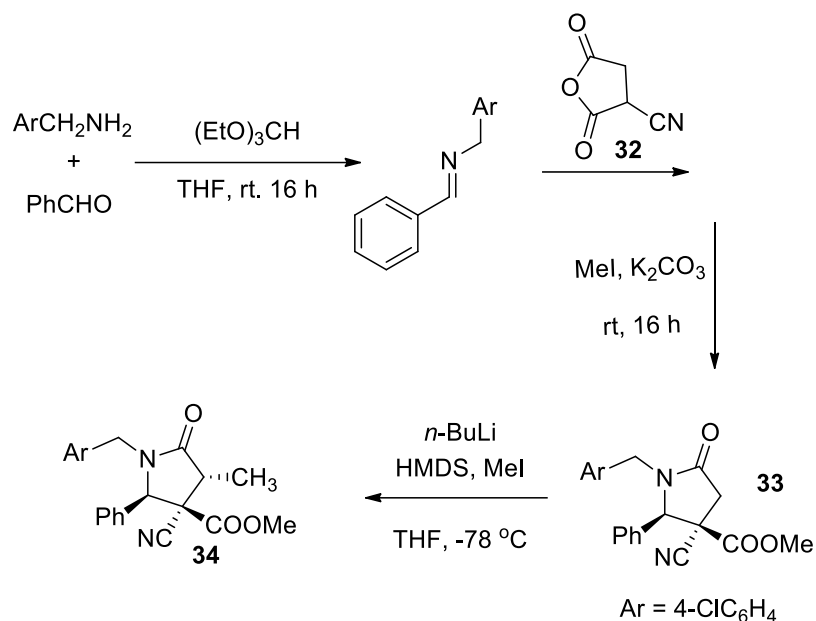


Схема 1.13 – α -Цианоянтарный ангидрид в РКК с последующим алкилированием получающихся лактамов.

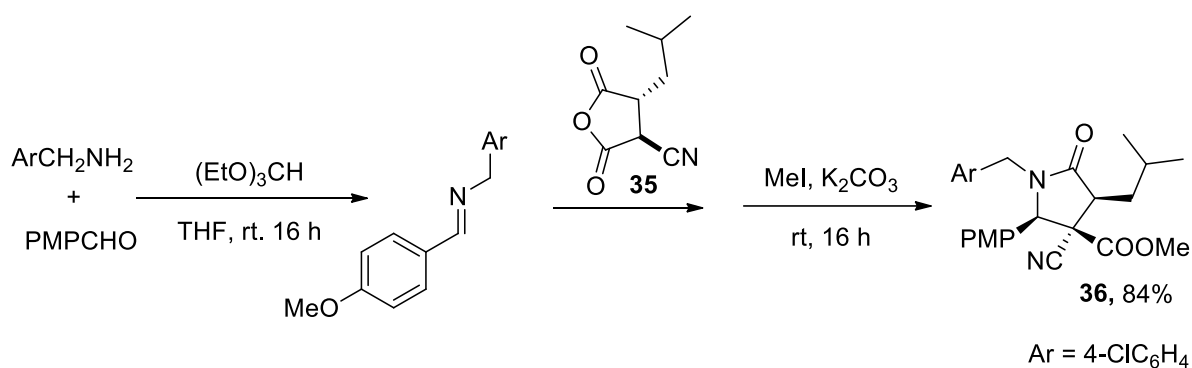


Схема 1.14 – Получение пентазамещенных лактамов **36**.

Также были исследованы янтарные ангидриды **37**, содержащие экзоциклические кислородные или азотные заместители. Отмечается, что такие ангидриды оказались неактивными реагентами в реакции Кастаньоли-Кушмана. (Схема 1.15) [22].

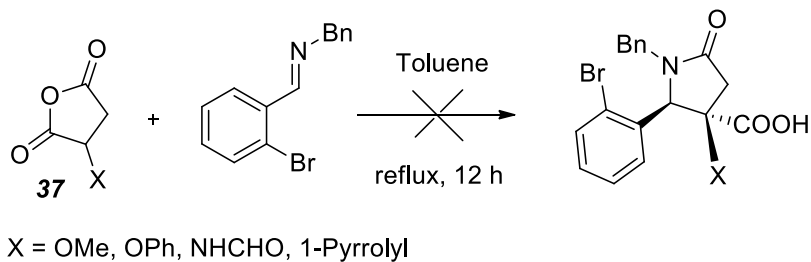


Схема 1.15 – Янтарные ангидриды, содержащие экзоциклические кислородные или азотные заместители в РКК.

Вскоре после открытия реакции Кастаньоли-Кушмана Кушманом было замечено, что аннелирование ядра глутарового ангидрида с ароматическим кольцом (гомофталевый ангидрид, **4**) приводит к резкому повышению реакционной способности [9]. Это позволило научной группе сделать ряд важных выводов относительно механизма реакции Кастаньоли-Кушмана в целом и понять эффекты, которые определяют ее стереохимический результат. Гомофталевый ангидрид (**4**), возможно, является наиболее изученным ангидридом для реакции Кастаньоли-Кушмана

Учитывая тот факт, что аннелирование ароматического кольца к ядру глутарового ангидрида было настолько удачным для реакции Кастаньоли-Кушмана, впоследствии был исследован ряд гетероциклических аналогов гомофталевых ангидридов. Реакции 3,4-дигидроизохинолина с индол- (**38**), тиафен- (**39**) и пиррол-конденсированными (**40**) глутаровыми ангидридами (или гетероциклическими аналогами гомофталевых ангидридов) привели к получению полициклических продуктов **41-43**, которые были выделены после этерификации с превосходными выходами и в виде единственного диастереомера (схема 1.16) [27].

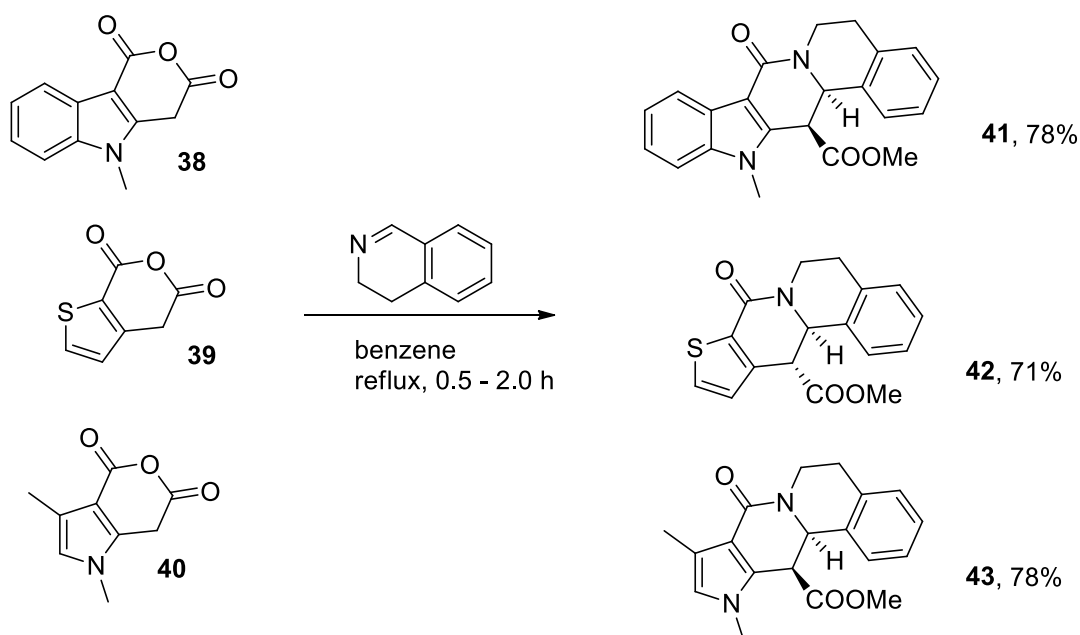


Схема 1.16 – Применение гетероциклических аналогов ГФА в РКК с 3,4-дигидроизохинолином.

Среди других дикарбоксильных ангидридов следует упомянуть β -(*n*-метоксифенил)глутаконовый ангидрид (**44**). В реакциях с двухкратным избытком

альдиминов этот ангидрид превращается в полностью ароматические *N*-арил-2-пиридоны **46**. Данный процесс явно включал первоначальное образование аддуктов **45**, которые далее окислялись в **46** вторым эквивалентом альдимины (схема 1.17) [28].

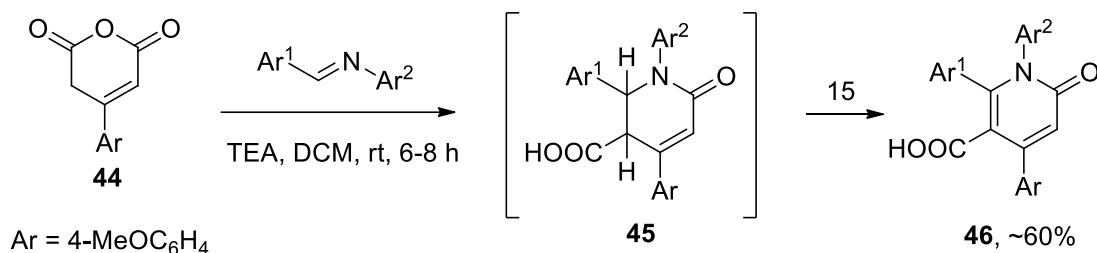


Схема 1.17 – β -(*n*-Метоксифенил)глутаконовый ангидрид в РКК.

Интересный случай применения реакции Кастаньоли-Кушмана для получения дифторированных скаффолдов был сообщен в 2012 году [29]. α,α -Дифторглутаровый ангидрид **47** использовали для получения соединения **48** (а также четыре других) по реакции Кастаньоли-Кушмана с последующим восстановлением сложноэфирной функции (схема 1.18).

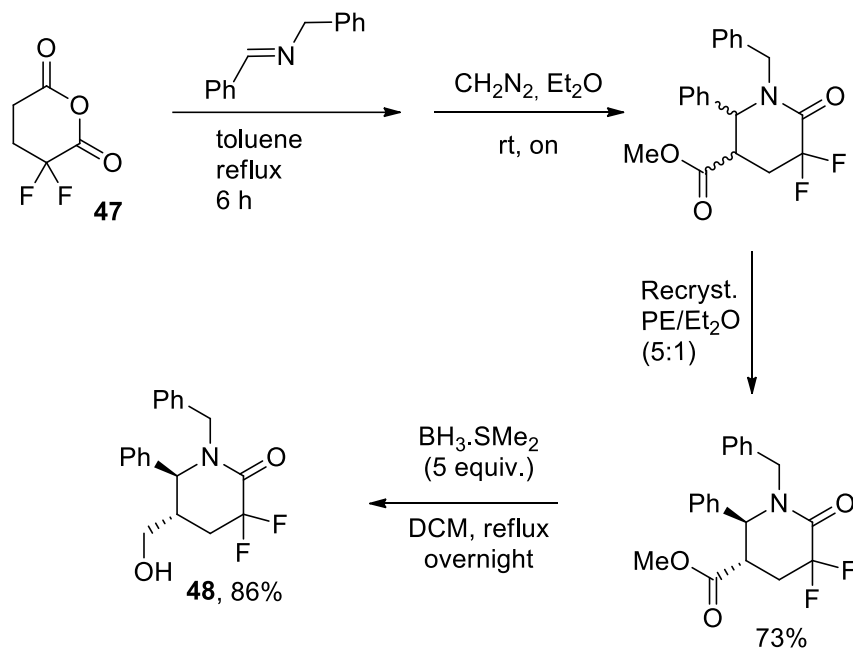


Схема 1.18 – α,α -Дифторглутаровый ангидрид в РКК.

Недавно в нашей научной группе были изучены аналоги глутарового ангидрида, в которых гетероатомы были включены в основную цепь реагента (**49-51**), и тем самым был открыт доступ к тиоморфолиновым (**52**), морфолиновым (**53**) и пиперазиновым (**54**) аналогам традиционных продуктов реакции Кастаньоли-Кушмана с глутаровым ангидридом (схема 1.19) [30].

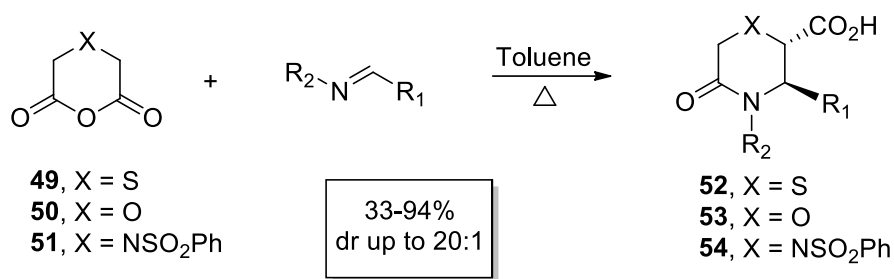


Схема 1.19 – Гетероароматические аналоги глутарового ангидрида в РКК.

1.4 Янтарный и глутаровый ангидриды в реакции Кастаньоли-Кушмана.

Кастаньоли в 1969 году впервые наблюдал, что при нагревании имины вступают в реакцию с незамещенным янтарным ангидридом с образованием γ -лактамов - пирролидонов (схема 1.20) [8].

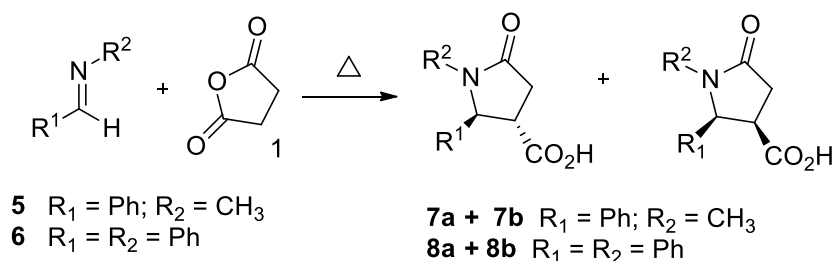


Схема 1.20 – Янтарный ангидрид в РКК.

Для протекания реакции необходимо кипячение в бензоле в течение 36 часов. В результате реакции образуется диастереомерная смесь, в которой *транс*-изомер – основной и может быть выделен в чистом виде путем перекристаллизации.

ЯМР-спектры двух изомеров могут быть легко интерпретированы относительно *транс*- и *цис*-карбоксипирролидинонов **7a** и **7b**, соответственно. Дублет в районе 5.0 м. д. в обоих спектрах относится к протону H_a. Было показано, что константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) J_{a-b} ~5 Hz и ~9 Hz относятся к *транс*- и *цис*-изомерам соответственно (схема 1.21). Подтверждение этих данных было получено независимым синтезом *цис*-изомера кислоты [8].

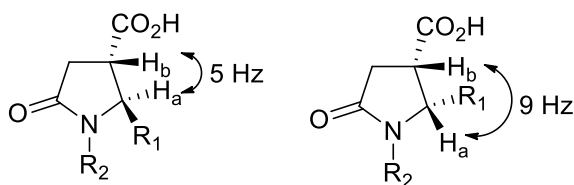

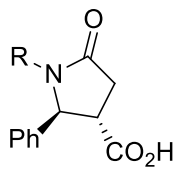
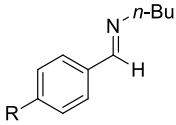
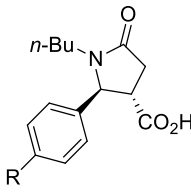
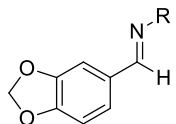
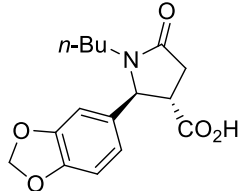
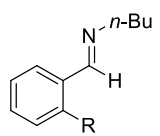
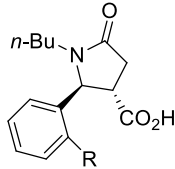


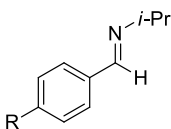
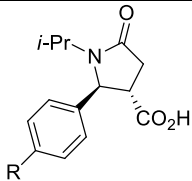
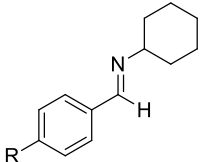
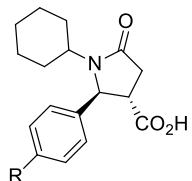
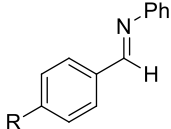
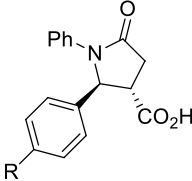
Схема 1.21 – КССВ *транс*- и *цис*-изомеров карбоксипирролидинонов.

В 1971 году Кастаньоли совместно с Кушманом расширили синтетический потенциал реакции иминов с янтарным ангидридом и ввели в реакцию различные *para*-замещенные бензилиденциклогексиламины (табл. 1.1, № 23-26) [12]. Реакции также проводили в высококипящих растворителях – бензоле или ксилоле в течение 12 или 24 часов (табл. 1.1). При введении сильно акцепторного заместителя в альдегидный фрагмент ими́на выделить целевой продукт реакции не удалось.

Хотя Кастаньоли часто сообщал о смесях диастереомеров, Бушерль сообщил об аналогичных реакциях, которые дают единственный диастереомер (табл. 1.1, № 2, 3, 6-9, 19-21) во всех случаях, кроме одного (№ 22) [31].

Таблица 1.1 – Литературные примеры в РКК с янтарным ангидридом.

№п/п	Субстрат	Продукт	Выход	Ссылка
1			83% (R = CH ₃)	[8]
2			45% (R = CH ₃)	[31]
3			48% (R = <i>n</i> -Bu)	
4			50% (R = <i>i</i> -Pr)	
5			75% (R = Cy)	[12]
6			30% (R = Cl)	[31]
7			46% (R = CH ₃)	
8			50% (R = OH)	
9			13% (R = NO ₂)	
10			97% (R = CH ₃)	[33]
11			86% (R = Et)	
12			81% (R = <i>n</i> -Pr)	
13			67% (R = <i>i</i> -Pr)	
14			61% (R = <i>n</i> -Bu)	
15			87% (R = <i>s</i> -Bu)	
16			43% (R = <i>n</i> -C ₈ H ₁₇)	
17			76% (R = Cy)	
18			83% (R = Bn)	
19			80% (R = OH)	[31]
20			76% (R = OCH ₃)	

21			0% (R = Cl)	[31]
22			46% (R = CH ₃)	
23			40% (R = N(CH ₃))	[12]
24			85% (R = OCH ₃)	
25			71% (R = Cl)	
26			0% (R = NO ₂)	
27			72% (R = H)	[8]
28			50% (R = H)	[37]
29			45% (R = F)	
30			40% (R = Cl)	

В 2008 году была опубликована работа, авторам которой удалось выделить в ходе реакции (без последующей перекристаллизации) только один *транс*-изомер с выходом 43% при проведении реакции в кипящем бензоле в течение 28 часов [35]. Конфигурация получаемых продуктов была подтверждена рентгеноструктурным анализом. Попытки использовать толуол вместо бензола увеличили выход до 65%, однако в смеси присутствовало небольшое количество *цис*-изомера.

Был синтезирован ряд лактамов, полученных из гелиотропина (3,4-метилendioксибензальдегида) и алифатических аминов (табл. 1.1, № 10-18). Реакцию проводили в кипящем толуоле в течение 24-36 часов [33].

Примечательно, что при введении акцепторных групп в альдегидную часть имина выходы продуктов реакций значительно снижаются. В отдельных случаях, например, при введении -Cl, -NO₂ групп (табл. 1.1, №21 и 26,) выделить конечный продукт не удалось.

В 2014 году группой С.В. Рябухина была опубликована работа, в ходе которой был синтезирован широкий круг лактамов по РКК. В реакцию вводили янтарный и глутаровый ангидриды, разветвленные алифатические, ароматические и гетероароматические альдегиды и алифатические амины, содержащие ароматические и гетероароматические заместители. Реакцию проводили в ксилоле при 140-180 °С в течении 6-8 часов, выходы продуктов варьируются в диапазоне 67-88%. Из всех 125

описанных примеров не приведено ни одного примера *N*-арил-замещенного лактама [34].

Глутаровый ангидрид **57** вступает в реакцию с имидами с аналогичной селективностью, которая наблюдается в случае с янтарным ангидридом (табл. 1.2). Эта реакция была впервые описана Кастаньоли в контексте получения аналогов алкалоида тетрагидроканнабинола **60** – соединений типа **61**, **62**, **63** (рис.1.3) [15].

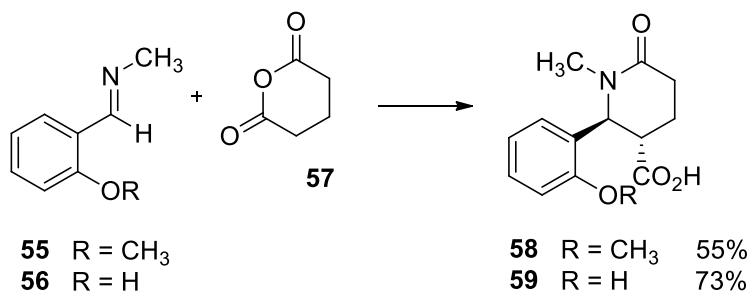


Схема 1.22 – Глутаровый ангидрид в РКК.

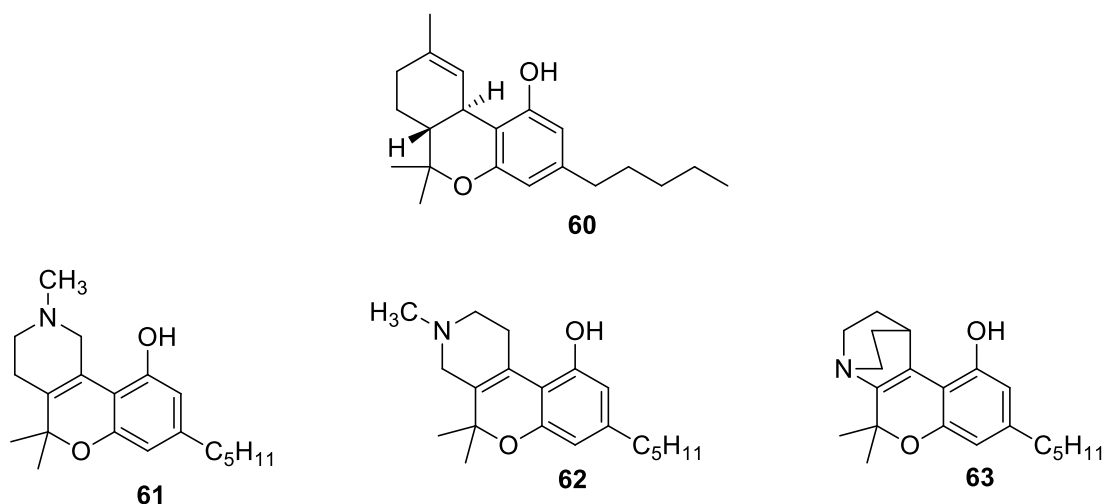


Рисунок 1.3 - Тетрагидроканнабинол **60** и его аналоги **61**, **62**, **63**.

Бушерль [35] и Даллакер [33] сообщили о синтезе ряда таких соединений в качестве потенциальных лекарственных препаратов. Даллакер постулирует *транс*-изомер, как основной продукт во всех изученных превращениях, что согласуется с результатами рентгеноструктурного анализа для отдельных соединений [33].

Следует отметить, что в случае с глутаровым ангидридом не представляется возможным определять стереохимию продуктов, основываясь на данных ЯМР-спектроскопии (как это можно делать в случае с янтарным ангидридом), поскольку разница в КССВ J_{a-b} *цис*- и *транс*-изомеров невелика (в пределах 1-2 Гц).

Полученные из гелиотропина δ -лактамы Даллакера при длительном кипячении в толуоле выделены с выходом более 86% в четырех из девяти случаев, что указывает на то, что диастереоселективность в большинстве случаев достаточно высока [33].

Группой Станоевой было проведено исследование влияния температуры проведения реакции на результат реакции глутарового ангидрида **57** с *N*-бензилиденбензиламином **64** (схема 1.23) [36].

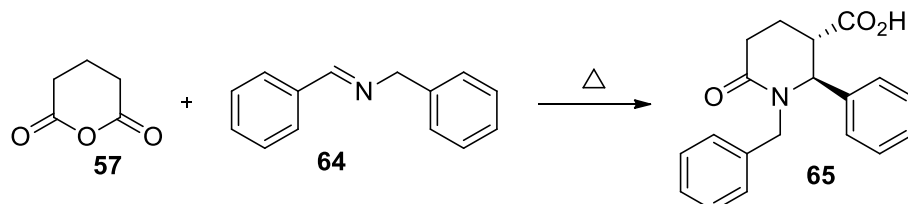


Схема 1.23 - Реакция глутарового ангидрида с *N*-бензилиденбензиламином.

Авторами статьи были выбраны апротонные растворители с различными температурами кипения, а время реакции было зафиксировано. Используемые растворители и выходы **65** после 6 часов кипячения приведены в Таблице № 1.2.

Таблица № 1.2 – Выходы кислоты **65** при проведении РКК в различных растворителях.

Растворитель	Температура кипения, °С	Выход, %
ТГФ	65	4
Бензол	80	9
Толуол	110	53
п-Ксилол	138	78

Результаты показывают, что выход целевого продукта реакции **65** возрастает с увеличением температуры. Таким образом, *n*-ксилол является оптимальным растворителем для проведения этой реакции.

Таблица 1.3 – Примеры субстратов в РКК с глутаровым ангидридом.

№п/п	Субстрат	Продукт	Выход	Условия
1			20%	[32]

2			86% (R = CH ₃)	[30]
3			66% (R = Et)	
4			37% (R = <i>n</i> -Pr)	
5			86% (R = <i>i</i> -Pr)	
6			86% (R = <i>n</i> -Bu)	
7			76% (R = <i>s</i> -Bu)	
8			29% (R = <i>n</i> -C ₈ H ₁₇)	
9			87% (R = Cy)	
10			55% (R = Bn)	
11			55% (R = Ph) 30% (R = PMP)	[32]
12			28%	[32]
13			30% (R = H) 40% (R = H)	[32] [34]
14			20% (R = <i>p</i> -F)	[34]
15			30% (R = <i>p</i> -Cl)	
16			50% (R = <i>p</i> -CH ₃)	[32]
17			60% (R = <i>o</i> -OCH ₃)	
18			10% (R = <i>o</i> -OH)	
19			66% (R = <i>o</i> -OBn)	

В 2008 году была опубликована работа, авторы которой вводили в РКК с глутаровым ангидридом **57** различные трициклические имины **66** (схема 1.24), что приводило к получению полициклических лактамов типа **67**. Реакции проводили также в стандартных условиях для РКК – в кипящем ксилоле [38].

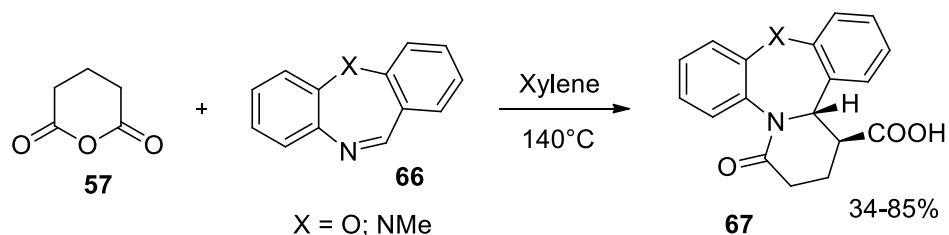


Схема 1.24 – Трициклические имины типа **66** в РКК.

В недавней работе нашей группы по изучению РКК было обнаружено, что проведение реакции в диметилформамиде (новом растворителе для РКК) приводит к образованию большей доли *цис*-изомера продукта. Это позволило с помощью ВЭЖХ выделить и описать ряд *цис*-лактамов, при этом в работе описано всего три примера реакции глутарового ангидрида с азастильбенами, выход продуктов в которых не превышает 53% [39].

Длительные времена проведения РКК (от 24 до 36 часов), а также использование высококипящих апротонных растворителей, необходимых для протекания этой реакции в сочетании с переменными выходами, ограничивают её применение в синтезе. Также существует значительное субстратное ограничение, поскольку в существующей на сегодняшний день в литературе описано всего 14 продуктов реакции Кастаньоли-Кушмана янтарного и глутарового ангидридов с азастильбенами, при этом выход реакций в большинстве случаев не превышает 40%.

Исходя из вышесказанного, цель настоящего исследования заключается в изучении реакции Кастаньоли-Кушмана в условиях без растворителя и разработка новой методики получения *N*-арил-замещенных лактамов по стандартам «зеленой» химии.

К задачам исследования относятся оптимизация условий проведения реакций циклических ангидридов с азастильбенами, выделение целевых соединений, их характеристика и подтверждение структуры.

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker 400 МГц Avance с рабочей частотой 400 МГц на ядрах ^1H и 100 МГц на ядрах ^{13}C ; растворитель – ДМСО- d_6 или CDCl_3 ; в качестве внутренних стандартов использовали остаточные сигналы δ 7.28 (CHCl_3) и 2.51 м.д. (ДМСО- d_6) для ядер ^1H и δ 77.7 (CDCl_3) и 39.9 м.д. (ДМСО- d_6) для ядер ^{13}C . КССВ в протонных спектрах измерены в приближении первого порядка. Масс-спектрометр Axima–Resonance производства Shimadzu. Температуры плавления измерены на приборе Stuart SMP30 Melting Point Apparatus. Анализ методом ВЭЖХ проводили на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20AP (метод: 20% ацетонитрил, 15 мин).

2.1 Синтез исходных соединений

2.1.1 Синтез иминов **1**

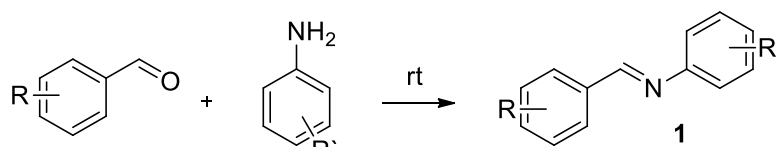
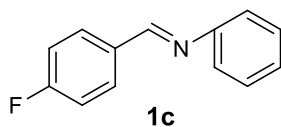
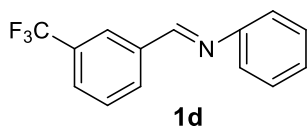


Схема 2.1 – Синтез иминов.

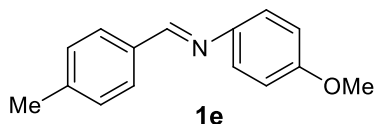
К раствору амина (5 ммоль) в 20 мл хлористого метилена добавляют раствор альдегида (5,25 ммоль) в 20 мл хлористого метилена, выдерживают над сульфатом магния в течение 1-5 дней. Полноту протекания реакций контролируют методом ЯМР ^1H . После завершения реакции сульфат магния отфильтровывают, растворитель упаривают при пониженном давлении (температура 45 °С). Получают имины с чистотой не менее 95%, которые вводят в реакции с ангидридами без дополнительной очистки. Полученные имины хранятся в холодильнике.



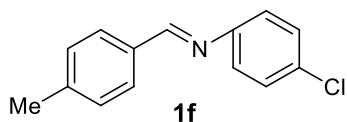
N-(4-Фторбензилиден)анилин (1c**).** 647 мг (65%); Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц), CDCl_3 : δ 8.45 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 8.02 – 7.87 (м, 2H), 7.50 – 7.35 (м, 2H), 7.33 – 7.08 (м, 5H).



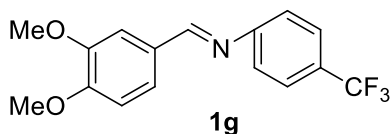
***N*-(3-(Трифторметил)бензилиден)анилин (1d).** 921 мг (74%); Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц), CDCl_3 : δ 8.53 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 8.11 (д, $J = 7.7$, 1H), 7.77 (д, $J = 7.8$, 1H), 7.63 (т, $J = 7.8$, 1H), 7.51 – 7.37 (м, 2H), 7.36 – 7.22 (м, 3H).



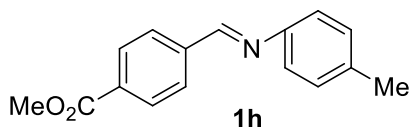
4-Метокси-*N*-(4-метилбензилиден)анилин (1e): 832 мг (74%); Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц), CDCl_3 : δ 8.47 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 7.81 (д, $J = 8.1$, 2H), 7.29 (д, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.27 – 7.23 (м, 2H), 6.99 – 6.93 (м, 2H), 3.86 (с, 3H, OCH_3), 2.44 (с, 3H, CH_3).



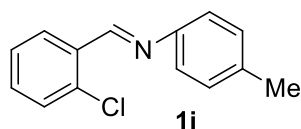
4-Хлор-*N*-(4-метилбензилиден)анилин (1f). 813 мг (71%); Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц), CDCl_3 : δ 8.42 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 7.81 (д, $J = 8.1$, 2H), 7.41 – 7.34 (м, 2H), 7.33 – 7.28 (м, 2H), 7.21 – 7.12 (м, 2H), 2.45 (с, 3H, CH_3).



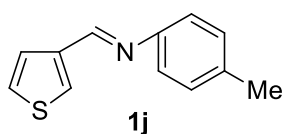
***N*-(3,4-Диметоксибензилинен)-4-(трифторметил)анилин (1g).** 1096 мг (71%); Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц), CDCl_3 : δ 8.35 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 7.66 (д, $J = 8.4$, 3H), 7.35 (дд, $J = 8.2$, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (д, $J = 9.4$, 2H), 6.97 (д, $J = 8.2$, 1H), 4.02 (с, 3H, OCH_3), 3.99 (с, 3H, OCH_3).



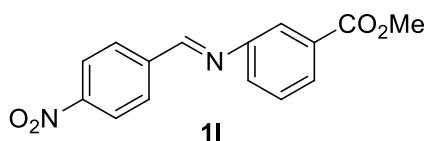
Метил 4-((*n*-толилимино)метил)бензоат (*1h*). 734 мг (58%); Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц), CDCl_3 : δ 8.55 (с, 1H, N=CH), 8.28 – 8.08 (м, 2H), 7.99 (д, *J* = 8.3, 2H), 7.33 – 6.91 (м, 4H), 3.98 (с, 3H, CO_2CH_3), 2.41 (с, 3H, CH_3).



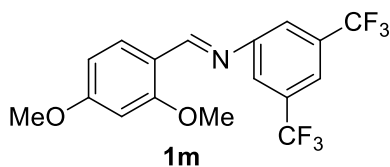
***N*-(2-Хлорбензилиден)-4-метиланилин (*1i*).** 790 мг (69%); Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц), CDCl_3 : δ 8.96 (с, 1H, N=CH), 8.28 (дд, *J* = 7.4, 2.0, 1H), 7.46-7.36 (м, 3H), 7.24-7.20 (м, 4H), 2.41 (с, 3H, CH_3).



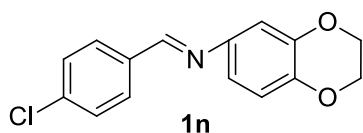
4-Метил-*N*-(тиофен-3-илметилен)анилин (*1j*). 713 мг (71%); Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц), CDCl_3 : δ 8.50 (с, 1H, N=CH), 7.80 (д, *J* = 2.1, 1H), 7.72 (д, *J* = 5.0, 1H), 7.40 (дд, *J* = 5.0, 2.9, 1H), 7.22 (д, *J* = 8.1, 2H), 7.15 (д, *J* = 8.3, 2H), 2.40 (с, 3H, CH_3).



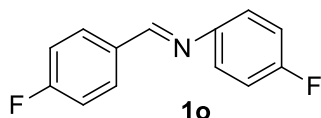
Метил 3-((4-нитробензилиден)амино)бензоат (*1l*). 1079 мг (76%); Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц), CDCl_3 : δ 8.63 (с, 1H, N=CH), 8.37 (д, *J* = 8.8, 2H), 8.13 (д, *J* = 8.8, 2H), 8.00 (дт, *J* = 7.4, 1.5, 1H), 7.94 (д, *J* = 1.7, 1H), 7.59 – 7.42 (м, 2H), 3.98 (с, 3H, CO_2CH_3).



***N*-(2,4-Диметоксибензилиден)-3,5-бис(трифторметил)анилин (*1m*).** 942 мг (50%); Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц), CDCl_3 : δ 8.84 (с, 1H), 8.15 (с, *J* = 8.7, 1H), 7.63 (с, 2H), 7.05 (с, 1H), 6.63 (дд, *J* = 8.7, 2.1, 1H), 6.51 (д, *J* = 2.2, 1H), 3.93 (с, 3H), 3.91 (с, 3H).



***N*-(4-Хлорбензилиден)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-амин (1n).** 942 мг (69%); Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц), CDCl_3 : δ 8.43 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 7.85 (д, $J = 8.5$, 2H), 7.45 (д, $J = 8.5$, 2H), 6.91 (д, $J = 8.4$, 1H), 6.86 (д, $J = 2.3$, 1H), 6.83 (дд, $J = 8.4$, 2.4, 1H), 4.30 (с, 4H).



4-Фтор-*N*-(4-фторбензилиден)анилин (1o). 835 мг (77%); Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц), CDCl_3 : δ 8.43 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 7.97 – 7.86 (м, 2H), 7.26 – 7.15 (м, 4H), 7.15 – 7.04 (м, 2H).

2.1.2 Синтез ангидридов 2, 3, 4, 5.

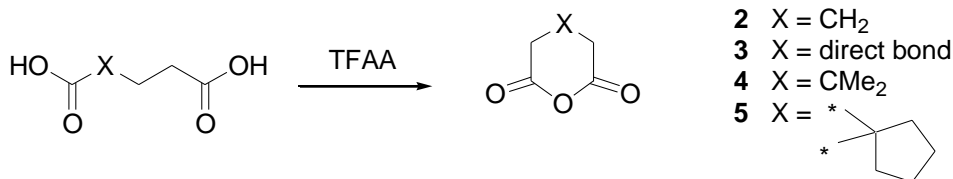
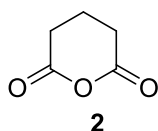
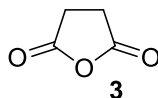


Схема 2.2 – Синтез ангидридов.

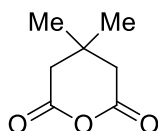
К раствору соответствующей дикислоты (0.038 моль) в 20 мл этилацетата прикапывают раствор трифторуксусного ангидрида (0.076 моль) в 10 мл этилацетата, оставляют перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Если кристаллы выпадают, то их отфильтровывают, промывают четырёххлористым углеродом и сушат на роторе в глубоком вакууме. Если кристаллы не выпадают, то растворитель упаривают досуха, добавляют 20 мл петролейного эфира, затем при перемешивании и нагревании добавляют хлористый метилен, пока не перестанет образовываться масло. Оставляют на ночь в морозильной камере, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают четырёххлористым углеродом и сушат на роторе в глубоком вакууме.



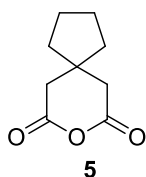
Дигидро-2H-пиран-2,6(3H)-дион (глутаровый ангидрид) (2): 3.72 г (86%); Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц), CDCl_3 : δ 2.76 (т, $J = 6.7$ Hz, 4H, CH_2CH_2), 2.08 – 1.99 (м, 2H).



Дигидрофуран-2,5-дион (янтарный ангидрид) (3): 3.42 г (90%); Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц), CDCl_3 : δ 3.02 (с, 4H, CH_2CH_2).



4,4-Диметилдигидро-2H-пиран-2,6(3H)-дион (4): Спектр ЯМР ^1H , δ 2.62 (с, 4H), 1.17 (с, 6H).



8-Оксаспиرو[4.5]декан-7,9-дион (5): 5.23 г (88%); Спектр ЯМР ^1H , δ 2.70 (с, 4H), 1.84 – 1.72 (м, 4H), 1.65 – 1.51 (м, 4H).

2.2 Температурный скрининг

Температурный скрининг для реакции Кастаньоли-Кушмана без растворителя *N*-бензилиден анилина и глутарового (янтарного) ангидридов.

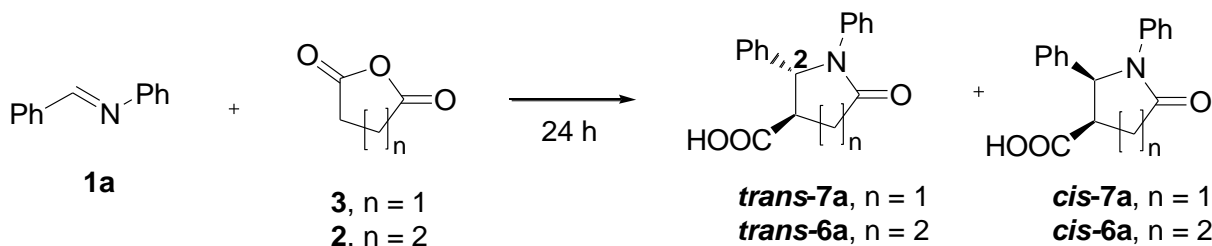


Схема 2.3 – Температурный скрининг для РКК.

Приготовление образцов: Ангидрид **2** (20 мг, 0.175 ммоль) или **3** (20 мг, 0.2 ммоль) и *N*-бензилиденанилин **1a** (1 экв.) тщательно смешивают, помещают в реакционный сосуд с закручивающейся крышкой, помещают в предварительно разогретую баню и выдерживают при соответствующей температуре в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь растворяют в CDCl₃ и переносят в ампулу для ЯМР. *n*-Тетрадекан добавляют в качестве внутреннего стандарта (0.4–0.7 экв.). Интенсивность 2-СН протонов **6a** или **7a** определяют относительно интенсивности сигналов СН₃ протонов в *n*-тетрадекане (интегрируют от 0.92 до 0.80 ppm эквивалентно 6). ЯМР выход **6a** или **7a** рассчитывают по уравнению:

$$\text{ЯМР выход} = \frac{I \times n(\text{ст})}{0.1136 \times 0.88} \times 100\%$$

$n(\text{ст})$ – количество добавленного *n*-тетрадекана (ммоль)

Коэффициент 0.88 был определен по ЯМР ¹H экспериментам растворов, содержащих известные концентрации **6a** или **7a** и *n*-тетрадекана, чтобы отразить разницу во временах релаксации 2-СН протонов в **6a** или **7a** и протонов концевых метильных групп в *n*-тетрадекане.

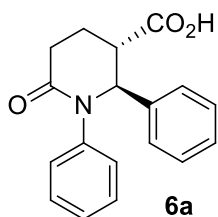
2.3 Синтез целевых лактамов **6**, **7**, **8**, **9**.

Общая методика (масштаб – 2 ммоль для **2**, 1.75 ммоль для **3** и 1 ммоль для **4,5**). Соответствующий циклический ангидрид (1 экв.) и имин **1** (1 экв.) тщательно перемешивают и помещают в реакционный сосуд с закручивающейся крышкой. Далее реакционный сосуд помещают в предварительно нагретую масляную баню (150 °C или 170 °C) и выдерживают при указанной температуре в течение 16 часов.

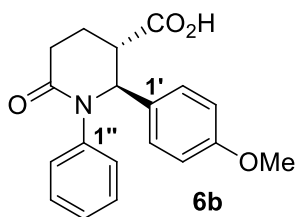
Метод А. После охлаждения до комнатной температуры добавляют 10% водный раствор КНСО₃ (8 мл) и интенсивно перемешивают реакционную смесь в течение 10–16 часов. Водный раствор фильтруют через слой целита. Полученный прозрачный водный раствор подкисляют HCl_{конц} до pH ~ 2 и перемешивают в течение 1-2 часов на ледяной бане. Образовавшиеся кристаллы фильтруют и сушат на

воздухе. В результате получают диастереомерную смесь (соотношение диастереомеров (*dr*) варьируется от 10:1 до 3:1) с чистотой не менее 95%. Перекристаллизацию из водного этанола используют для дополнительной очистки и выделения чистого *транс*-изомера в некоторых случаях.

Метод В. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь растворяют в минимальном объеме кипящего этанола и затем постепенно добавляют воду до помутнения раствора. После охлаждения на ледяной бане полученные кристаллы фильтруют и сушат на воздухе.

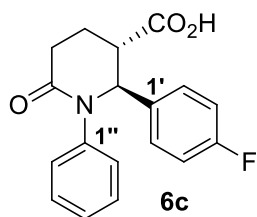


***транс*-6-Оксо-1,2-дифенилпиперидин-3-карбоновая кислота (6a)** [34]: 400 мг (67%); $T_{пл}$ 258–259 °C (EtOH-H₂O); ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.56 (уш.с, 1H, COOH), 7.33 – 7.30 (м, 4H, ArH), 7.28 – 7.21 (м, 3H, ArH), 7.19 – 7.10 (м, 3H, ArH), 5.37 (д, J = 4.4 Hz, 1H, 2-H), 3.00 (дт, J = 5.8, 4.5 Hz, 1H, 3-H), 2.67 (ддд, J = 18.0, 6.8, 5.6 Hz, 1H, 5-H), 2.56 – 2.48 (м, 1H, 5-H), 2.16 – 2.06 (м, 1H, 4-H), 2.03 – 1.94 (м, 1H, 4-H). ¹³C ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.8, 169.1, 143.0, 141.0, 128.85, 128.80, 127.87, 127.85, 127.5, 126.6, 65.8, 46.8, 30.4, 20.3. HRMS (ESI), m/z вычислено для C₁₈H₁₇NO₃ [M+Na]⁺ 318.1101, найдено 318.1097. Есть данные PCA (см.приложение).

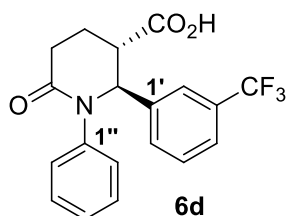


***транс*-2-(4-Метоксифенил)-6-оксо-1-фенилпиперидин-3-карбоновая кислота (6b)**: 373 мг (65%); $T_{пл}$ 224–225 °C (EtOH-H₂O); ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.49 (уш.с, 1H, COOH), 7.27 – 7.20 (м, 4H, 2',6'-H и *m*-Ph), 7.17 – 7.10 (м, 3H, *o*-Ph и *p*-Ph), 6.87 (д, J = 8.5 Hz, 2H, 3',5'-H), 5.30 (д, J = 4.7 Hz, 1H, 2-H), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 2.96 (дт, J = 6.2, 4.5 Hz, 1H, 3-H), 2.67 (ддд, J = 17.9, 7.0, 5.6 Hz, 1H, 5-H), 2.55 – 2.46 (м, 1H, 5-H), 2.14 – 2.05 (м, 1H, 4-H), 2.04 – 1.96 (м, 1H, 4-H). ¹³C ЯМР (101

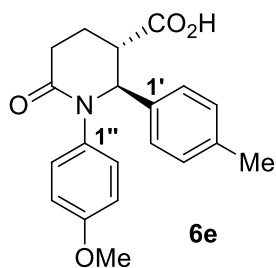
MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.8, 169.1, 159.1, 143.1, 132.9, 128.8, 128.7, 127.9, 126.6, 114.4, 65.4, 55.6, 47.0, 30.5, 20.4. HRMS (ESI), *m/z* вычислено для C₁₉H₁₉NO₄ [M+Na]⁺ 348.1206, найдено 348.1199.



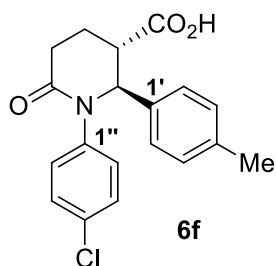
транс-2-(4-Фторфенил)-6-оксо-1-фенилпиперидин-3-карбоновая кислота (6с): 390 мг (72%) *dr* 13:1; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ для *транс*-изомера: 12.53 (уш.с, 1H, COOH), 7.37 – 7.34 (м, 2H, 2',6'-H), 7.27 – 7.23 (м, 2H, *m*-Ph), 7.18 – 7.07 (м, 5H, 3',5'-H, *o*-Ph and *n*-Ph), 5.36 (д, *J* = 5.0 Hz, 1H, 2-H), 3.00 (дт, *J* = 6.4, 4.6 Hz, 1H, 3-H), 2.68 (дт, *J* = 17.9, 6.4 Hz, 1H, 5-H), 2.55 – 2.46 (м, 1H, 5-H), 2.17 – 2.08 (м, 1H, 4-H), 2.05 – 1.96 (м, 1H, 4-H). ¹³C ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ для *транс*-изомера: 173.7, 169.0, 161.9 (д, *J* = 243.9 Hz), 142.8, 137.0 (д, *J* = 3.1 Hz), 129.7 (д, *J* = 8.3 Hz), 128.8, 128.0, 126.7, 115.5 (д, *J* = 21.5 Hz), 65.2, 47.0, 30.6, 20.7. HRMS (ESI), *m/z* вычислено для C₁₈H₁₆FNO₃ [M+Na]⁺ 336.1006, найдено 336.1009.



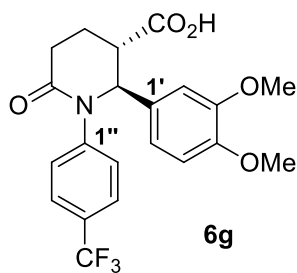
транс/цис-6-Оксо-1-фенил-2-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоновая кислота (6d): 417 мг (66%) *dr* 10:1; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ для *транс*-изомера: 12.55 (уш.с, 1H, COOH), 7.68 – 7.63 (м, 2H, Ar'H), 7.58 – 7.52 (м, 2H, Ar'H), 7.25 (т, *J* = 7.8 Hz, 2H, *m*-Ph), 7.15 (д, *J* = 7.6 Hz, 2H, *o*-Ph), 7.12 (т, *J* = 7.6 Hz, 1H, *n*-Ph), 5.48 (д, *J* = 5.3 Hz, 1H, 2-H), 3.09 (дт, *J* = 6.6, 4.7 Hz, 1H, 3-H), 2.73 (дт, *J* = 17.9, 6.6 Hz, 1H, 5-H), 2.56 – 2.48 (м, 1H, 5-H), 2.19 – 2.10 (м, 1H, 4-H), 2.05 – 1.94 (м, 1H, 4-H). ¹³C ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ для *транс*-изомера: 173.8, 169.1, 142.4, 142.2, 132.1, 129.9, 129.5 (к, *J* = 31.6 Hz), 129.0, 128.1, 126.9, 124.7 (к, *J* = 3.8 Hz), 124.6 (к, *J* = 3.8 Hz), 124.5 (к, *J* = 272.4 Hz), 65.1, 46.6, 30.5, 20.8. HRMS (ESI), *m/z* вычислено для C₁₉H₁₆F₃NO₃ [M+Na]⁺ 386.0974, найдено 386.0967.



транс/цис-1-(4-Метоксифенил)-6-оксо-2-*p*-толилпиперидин-3-карбоновая кислота (6e): 413 мг (70%) *dr* 7.2:1; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 12.48 (уш.с, 1H, COOH), 7.19 (д, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{Ar}'\text{H}$), 7.13 (д, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{Ar}'\text{H}$), 7.05 (д, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{Ar}''\text{H}$), 6.80 (д, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{Ar}''\text{H}$), 5.26 (д, $J = 4.3$ Hz, 1H, 2-H), 3.70 (с, 3H, OCH_3), 2.93 (дт, $J = 6.0$, 4.3 Hz, 1H, 3-H), 2.62 (ддд, $J = 18.0$, 6.8, 5.4 Hz, 1H, 5-H), 2.54 – 2.44 (м, 1H, 5-H), 2.27 (с, 3H, 4'- CH_3), 2.13 – 2.04 (м, 1H, 4-H), 2.02 – 1.93 (м, 1H, 4-H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 173.8, 169.1, 157.9, 138.1, 137.0, 135.9, 129.4, 128.9, 127.4, 114.3, 65.9, 55.7, 46.9, 30.4, 20.9, 20.3. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 362.1363, найдено 362.1356.



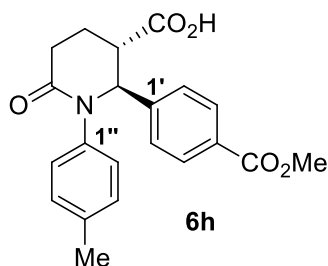
транс/цис-1-(4-Хлорфенил)-6-оксо-2-*p*-толилпиперидин-3-карбоновая кислота (6f): 383 мг (64%) *dr* 7.3:1; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 12.49 (уш.с, 1H, COOH), 7.29 (д, $J = 8.7$ Hz, 2H, 3'',5''-H), 7.19 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{Ar}'\text{H}$), 7.17 (д, $J = 8.7$ Hz, 2H, 2'',6''-H), 7.13 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{Ar}'\text{H}$), 5.30 (д, $J = 4.7$ Hz, 1H, 2-H), 2.97 (дт, $J = 6.1$, 4.6 Hz, 1H, 3-H), 2.66 (ддд, $J = 18.0$, 6.9, 5.7 Hz, 1H, 5-H), 2.55 – 2.45 (м, 1H, 5-H), 2.26 (с, 3H, 4'- CH_3), 2.14 – 2.05 (м, 1H, 4-H), 2.04 – 1.94 (м, 1H, 4-H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 173.7, 169.2, 141.8, 137.7, 137.2, 131.1, 129.6, 129.5, 128.8, 127.5, 65.5, 46.9, 30.5, 20.9, 20.5. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 366.0867, найдено 366.0867.



6g

транс-2-(3,4-Диметоксифенил)-6-оксо-1-(4(трифторметил)фенил)

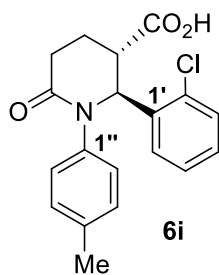
пиперидин-3-карбоновая кислота (6g): 378 мг (51%); $T_{\text{пл}}$ 194–195 °C (EtOH-H₂O); ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.53 (уш.с, 1H, COOH), 7.63 (д, J = 8.5 Hz, 2H, 3'',5''-H), 7.43 (д, J = 8.5 Hz, 2H, 2'',6''-H), 6.90 (д, J = 2.2 Hz, 1H, 2'-H), 6.88 (д, J = 8.3 Hz, 1H, 5'-H), 6.83 (дд, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 5.36 (д, J = 4.7 Hz, 1H, 2-H), 3.75 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 3.06 (дт, J = 6.2, 4.5 Hz, 1H, 3-H), 2.70 (ддд, J = 18.1, 6.9, 5.6 Hz, 1H, 5-H), 2.56 – 2.47 (м, 1H, 5-H), 2.17 – 2.07 (м, 1H, 4-H), 2.06 – 1.97 (м, 1H, 4-H). ¹³C ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.8, 169.4, 149.7, 149.1, 146.6, 133.0, 128.5, 127.1 (к, J = 32.0 Hz), 125.9 (к, J = 3.7 Hz), 124.5 (к, J = 272.0 Hz), 119.9, 112.8, 112.1, 65.1, 56.4, 56.3, 46.8, 30.5, 20.5. HRMS (ESI), m/z вычислено для C₂₁H₂₀F₃NO₅ [M+Na]⁺ 446.1186, найдено 446.1197.



6h

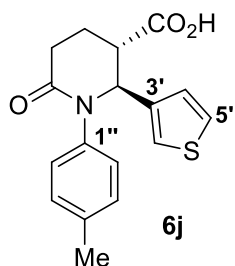
транс-2-(4-(Метоксикарбонил)фенил)-6-оксо-1-*n*-толилпиперидин-3-

карбоновая кислота (6h): 465 мг (74%); $T_{\text{пл}}$ 230–231 °C (EtOH-H₂O); ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.57 (уш.с, 1H, COOH), 7.90 (д, J = 8.2 Hz, 2H, 3',5'-H), 7.48 (д, J = 8.2 Hz, 2H, 2',6'-H), 7.05 (с, 4H, Ar''H), 5.41 (д, J = 4.6 Hz, 1H, 2-H), 3.85 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.01 (дт, J = 6.2, 4.5 Hz, 1H, 3-H), 2.67 (ддд, J = 17.9, 6.8, 5.6 Hz, 1H, 5-H), 2.55 – 2.46 (м, 1H, 5-H), 2.21 (с, 3H, 4''-CH₃), 2.17 – 2.07 (м, 1H, 4-H), 2.03 – 1.93 (м, 1H, 4-H). ¹³C ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.5, 169.1, 166.4, 146.4, 140.2, 136.1, 129.7, 129.5, 129.4, 128.1, 127.7, 65.7, 52.4, 46.7, 30.5, 20.8, 20.5. HRMS (ESI), m/z вычислено для C₂₁H₂₁NO₅ [M+Na]⁺ 390.1312, найдено 390.1311.



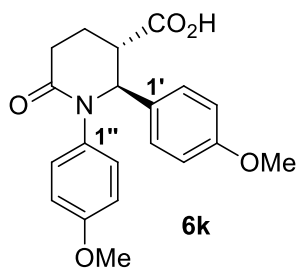
транс-2-(2-Хлорфенил)-6-оксо-1-п-толилпиперидин-3-карбоновая кислота

(6i): 486 мг (80%); $T_{пл}$ 264–265 °C (EtOH-H₂O); ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.73 (уш.с, 1H, COOH), 7.58 (дд, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, Ar'H), 7.44 – 7.39 (м, 1H, Ar'H), 7.37 (дд, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, Ar'H), 7.33 – 7.26 (м, 1H, Ar'H), 7.10 – 7.03 (м, 4H, Ar''H), 5.75 (д, $J = 3.4$ Hz, 1H, 2-H), 3.00 (дт, $J = 4.5, 3.7$ Hz, 1H, 3-H), 2.67 (ддд, $J = 18.2, 6.8, 3.9$ Hz, 1H, 5-H), 2.56 – 2.45 (м, 1H, 5-H), 2.23 (с, 3H, 4''-CH₃), 2.17 – 2.08 (м, 1H, 4-H), 2.01 – 1.90 (м, 1H, 4-H). ¹³C ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.5, 169.1, 140.4, 137.7, 136.3, 132.1, 130.3, 129.81, 129.80, 129.5, 127.7, 127.4, 63.1, 43.8, 30.0, 20.9, 19.7. HRMS (ESI), m/z вычислено для C₁₉H₁₈ClNO₃ [M+Na]⁺ 366.0867, найдено 366.0869. Есть данные РСА (см.приложение).



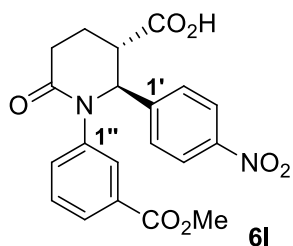
транс-6-Оксо-2-(тиофен-3-ил)-1-п-толилпиперидин-3-карбоновая кислота

(6j): 353 мг (64%) *dr* 7.8:1; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ для транс-изомера: 12.52 (уш.с, 1H, COOH), 7.45 (дд, $J = 5.0, 3.0$ Hz, 1H, 4'-H), 7.35 (ддд, $J = 3.0, 1.4, 0.8$ Hz, 1H, 2'-H), 7.10 – 7.05 (м, 5H, 5'-H и Ar''H), 5.40 (д, $J = 4.1$ Hz, 1H, 2-H), 3.85 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.03 (дт, $J = 5.5, 4.3$ Hz, 1H, 3-H), 2.59 (ддд, $J = 17.9, 7.2, 4.9$ Hz, 1H, 5-H), 2.53 – 2.42 (м, 1H, 5-H), 2.25 (с, 3H, 4''-CH₃), 2.16 – 2.06 (м, 1H, 4-H), 2.05 – 1.94 (м, 1H, 4-H). ¹³C ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ для транс-изомера: 173.7, 168.7, 142.6, 140.6, 135.9, 129.3, 127.5, 127.1, 127.0, 123.2, 62.2, 46.0, 30.2, 20.9, 20.4. HRMS (ESI), m/z вычислено для C₁₇H₁₇NO₃S [M+Na]⁺ 338.0821, найдено 338.0828.



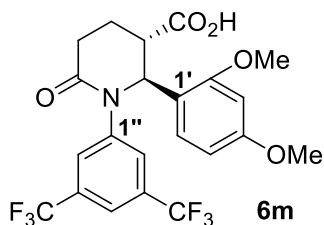
транс/цис-1,2-Бис(4-метоксифенил)-6-оксопиперидин-3-карбоновая

кислота (6k): 444 мг (72%) *dr* 5.7:1; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 12.43 (уш.с, 1H, COOH), 7.21 (д, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2',6'-H), 7.04 (д, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ar''H), 6.87 (д, $J = 8.6$ Hz, 2H, 3',5'-H), 6.80 (д, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ar''H), 5.23 (д, $J = 4.6$ Hz, 1H, 2-H), 3.74 (с, 3H, 4'- OCH_3), 3.70 (с, 3H, 4''- OCH_3), 2.93 (дт, $J = 6.1, 4.5$ Hz, 1H, 3-H), 2.62 (ддд, $J = 17.9, 6.9, 5.5$ Hz, 1H, 5-H), 2.53 – 2.43 (м, 1H, 5-H), 2.12 – 2.04 (м, 1H, 4-H), 2.03 – 1.94 (м, 1H, 4-H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 173.8, 169.1, 159.1, 157.9, 135.9, 133.0, 128.9, 128.7, 114.4, 114.3, 65.6, 55.7, 55.6, 47.0, 30.5, 20.5. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ $[\text{M-H}]^-$ 354.1336, найдено 354.1345.

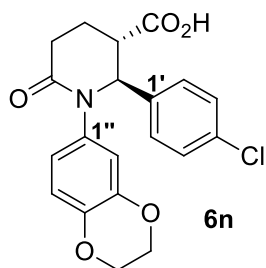


транс/цис-1-(3-(Метоксикарбонил)фенил)-2-(4-нитрофенил)-6-

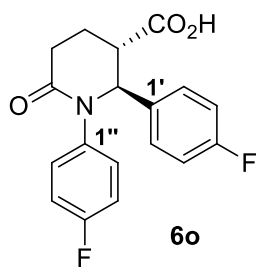
оксопиперидин-3-карбоновая кислота (6l): 387 мг (56%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.64 (уш.с, 1H, COOH), 8.13 (д, $J = 8.8$ Hz, 2H, 3',5'-H), 7.83 (т, $J = 2.0$ Hz, 1H, 2''-H), 7.73 (дт, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, 6''-H), 7.67 (д, $J = 8.8$ Hz, 2H, 2',6'-H), 7.46 (ддд, $J = 8.0, 2.2, 1.5$ Hz, 1H, 4''-H). 7.40 (т, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5''-H), 5.58 (д, $J = 5.1$ Hz, 1H, 2-H), 3.84 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.10 (ддд, $J = 6.8, 5.1, 4.1$ Hz, 1H, 3-H), 2.76 (дт, $J = 17.9, 6.5$ Hz, 1H, 5-H), 2.58 – 2.47 (м, 1H, 5-H), 2.24 – 2.14 (м, 1H, 4-H), 2.08 – 1.98 (м, 1H, 4-H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 173.3, 169.3, 166.1, 148.2, 147.6, 142.8, 132.7, 130.9, 129.4, 129.3, 128.8, 127.6, 123.9, 65.2, 52.5, 46.6, 30.6, 20.8. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M-H}]^-$ 397.1030, найдено 397.1045.



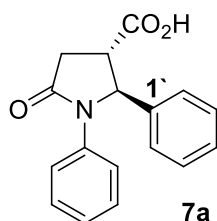
транс-1-(3,5-Бис(трифторметил)фенил)-2-(2,4-диметоксифенил)-6-оксопиперидин-3-карбоновая кислота (6m): 500 мг (58%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.81 (уш.с, 1H, COOH), 7.79 (с, 1H, 4''-H), 7.76 (с, 2H, 2'',6''-H), 7.19 (д, $J = 8.3$ Hz, 1H, 6'-H), 6.47 (дд, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H, 5'-H), 6.45 (д, $J = 2.2$ Hz, 1H, 3'-H), 5.55 (д, $J = 6.4$ Hz, 1H, 2-H), 3.71 (с, 6H, 2'- OCH_3 и 4'- OCH_3), 3.12 (ддд, $J = 7.9, 6.4, 4.1$ Hz, 1H), 2.70 (ддд, $J = 17.9, 7.9, 6.6$ Hz, 1H), 2.58 – 2.51 (м, 1H, 5-H) 2.23 – 2.13 (м, 1H, 4-H), 2.11 – 2.04 (м, 1H, 4-H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 173.9, 169.9, 161.1, 157.9, 144.5, 130.86 (к, $J = 33.2$ Hz), 129.9, 128.9 (к, $J = 4.8$ Hz), 123.4 (к, $J = 272.7$ Hz), 120.2 – 119.8 (м), 119.3, 105.7, 99.3, 61.0, 56.0, 55.7, 45.0, 31.0, 22.0. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FNO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 492.1240, найдено 492.1252.



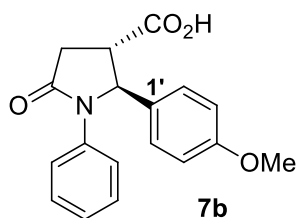
транс/цис-2-(4-Хлорфенил)-1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-yl)-6-оксопиперидин-3-карбоновая кислота (6n): 600 мг (89%) *dr* 6.6:1; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ для транс-изомера: 12.51 (уш.с, 1H, COOH), 7.40 – 7.32 (м, 4H, ArH'), 6.71 (д, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5''-H), 6.65 (д, $J = 2.3$ Hz, 1H, 2''-H), 6.60 (дд, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H, 6''-H), 5.28 (д, $J = 4.5$ Hz, 1H, 2-H), 4.18 (с, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.94 (дт, $J = 5.6, 4.5$ Hz, 1H, 3-H), 2.69 – 2.57 (м, 1H, 5-H), 2.54 – 2.41 (м, 1H, 5-H), 2.16 – 2.01 (м, 1H, 4-H), 2.01 – 1.86 (м, 1H, 4-H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ для транс-изомера: 173.6, 169.1, 143.4, 142.4, 140.1, 136.1, 132.6, 129.5, 128.8, 120.7, 116.9, 116.9, 65.4, 64.5, 64.5, 46.6, 30.3, 20.2. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 410.0766, найдено 410.0762.



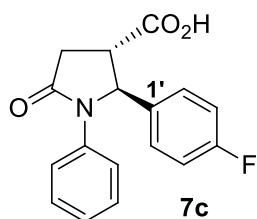
транс/цис-1,2-Бис(4-фторфенил)-6-оксопиперидин-3-карбоновая кислота (6o): 419 мг (73%) *dr* 7.2:1; ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ для транс-изомера: 12.49 (уш.с, 1H, COOH), 7.35 (дд, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 2H), 7.16 (дд, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 2H), 7.10 (т, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.05 (т, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.31 (д, $J = 5.3$ Hz, 1H, 2-H), 3.00 (ддд, $J = 6.9, 5.3, 4.2$ Hz, 1H, 3-H), 2.69 (дт, $J = 17.8, 6.6$ Hz, 1H, 5-H), 2.55 – 2.45 (м, 1H, 5-H), 2.17 – 2.08 (м, 1H, 4-H), 2.07 – 1.98 (м, 1H, 4-H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO- d_6) δ для транс-изомера: 173.6, 169.2, 162.5 (д, $J = 128.2$ Hz), 160.1 (д, $J = 127.6$ Hz), 138.9 (д, $J = 3.1$ Hz), 136.8 (д, $J = 3.0$ Hz), 130.1 (д, $J = 8.6$ Hz), 129.9 (д, $J = 8.3$ Hz), 115.7 (д, $J = 0.8$ Hz), 115.5 (д, $J = 2.0$ Hz), 65.4, 47.0, 30.6, 20.9. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 330.0936, найдено 330.0948.



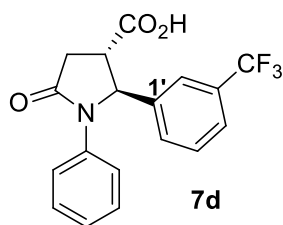
транс/цис-5-Оксо-1,2-дифенилпирролидин-3-карбоновая кислота (7a) [34]: 280 мг (50%) *dr* 10:1; ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ для транс-изомера: 12.89 (уш.с, 1H, COOH), 7.41 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.35 – 7.21 (м, 7H), 7.05 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.58 (д, $J = 5.3$ Hz, 1H, 2-H), 3.10 (ддд, $J = 9.5, 6.6, 5.3$ Hz, 1H, 3-H), 2.97 (дд, $J = 17.0, 9.5$ Hz, 1H, 4-H), 2.76 (дд, $J = 17.0, 6.6$ Hz, 1H, 4-H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO- d_6) δ для транс-изомера: 174.0, 172.3, 140.8, 138.1, 129.2, 128.9, 128.3, 127.2, 125.3, 123.2, 65.2, 46.2, 34.6. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 304.0944, найдено 304.0943.



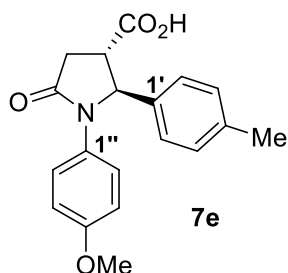
транс/цис-2-(4-Метоксифенил)-5-оксо-1-фенилпирролидин-3-карбоновая кислота (7b): 306 мг (50%) *dr* 7.2:1; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 12.80 (уш.с, 1H, COOH), 7.39 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, *o*-Ph), 7.29 – 7.20 (м, 4H, 2',6'-H and *m*-Ph), 7.05 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, *n*-Ph), 6.84 (д, $J = 8.7$ Hz, 2H, 3',5'-H), 5.50 (д, $J = 5.5$ Hz, 1H, 2-H),), 3.69 (с, 3H, OCH_3), 3.08 (ддд, $J = 9.4, 6.9, 5.5$ Hz, 1H, 3-H), 2.95 (дд, $J = 16.9, 9.4$ Hz, 1H, 4-H), 2.74 (дд, $J = 16.9, 6.9$ Hz, 1H, 4-H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 174.1, 172.2, 159.2, 138.2, 132.5, 128.9, 128.5, 125.3, 123.4, 114.5, 64.8, 55.5, 46.4, 34.6. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 334.1050, найдено 334.1056.



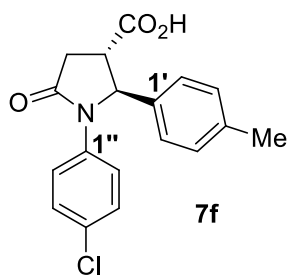
транс/цис-2-(4-Фторфенил)-5-оксо-1-фенилпирролидин-3-карбоновая кислота (7c) [34]: 234 мг (40%) *dr* 7.8:1; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 12.85 (уш.с, 1H, COOH), 7.41 – 7.35 (м, 4H, 2',6'-H и *o*-Ph), 7.25 (т, $J = 7.6$ Hz, 2H, *m*-Ph), 7.12 (т, $J = 8.8$ Hz, 2H, 3',5'-H), 7.06 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, *n*-Ph), 5.59 (д, $J = 5.8$ Hz, 1H, 2-H), 3.12 (ддд, $J = 9.5, 7.2, 5.7$ Hz, 1H, 3-H), 2.96 (дд, $J = 17.0, 9.5$ Hz, 1H, 4-H), 2.76 (дд, $J = 17.0, 7.2$ Hz, 1H, 4-H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 173.9, 172.2, 162.0 (д, $J = 243.8$ Hz), 138.0, 136.9 (д, $J = 3.0$ Hz), 129.5 (д, $J = 8.4$ Hz), 128.9, 125.4, 123.5, 115.9 (д, $J = 21.5$ Hz), 64.5, 46.2, 34.5. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FNO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 322.0850, найдено 322.0849.



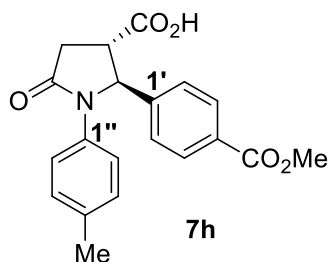
транс-5-Оксо-1-фенил-2-(3-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-карбоновая кислота (7d): 239 мг (35%); $T_{\text{пл}}$ 169–170 °C (EtOH-H₂O); ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.92 (уш.с, 1H, COOH), 7.74 (с, 1H, 2'-H), 7.65 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, 4'-H), 7.58 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, 6'-H), 7.52 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, 5'-H), 7.40 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, *o*-Ph), 7.25 (т, $J = 7.8$ Hz, 2H, *m*-Ph), 7.06 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, *n*-Ph), 5.73 (д, $J = 6.2$ Hz, 1H, 2-H), 3.21 (ддд, $J = 9.5, 7.5, 6.2$ Hz, 1H, 3-H), 2.97 (дд, $J = 17.0, 9.5$ Hz, 1H, 4-H), 2.80 (дд, $J = 17.0, 7.5$ Hz, 1H, 4-H). ¹³C ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.7, 172.3, 142.2, 137.8, 131.6, 130.1, 129.7 (к, $J = 31.7$ Hz), 125.6, 125.1 (к, $J = 3.7$ Hz), 124.5 (к, $J = 272.4$ Hz), 124.4 (к, $J = 4.1$ Hz), 123.6, 64.5, 45.9, 34.5. HRMS (ESI), m/z вычислено для C₁₈H₁₄F₃NO₃ [M+H]⁺ 350.0999, найдено 350.1002.



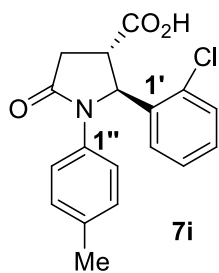
транс-1-(4-Метоксифенил)-5-оксо-2-(*n*-толил)пирролидин-3-карбоновая кислота (7e): 220 мг (35%) *dr* 16:1; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.80 (уш.с, 1H, COOH), 7.26 (д, $J = 9.0$ Hz, 2H, 2'',6''-H), 7.19 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, 2',6'-H), 7.09 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, 3',5'-H), 6.80 (д, $J = 9.0$ Hz, 2H, 3'',5''-H), 5.42 (д, $J = 5.6$ Hz, 1H, 2-H), 3.67 (с, 3H, OCH₃), 3.06 (ддд, $J = 9.5, 7.0, 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 2.92 (дд, $J = 16.9, 9.5$ Hz, 1H, 4-H), 2.72 (дд, $J = 16.9, 7.0$ Hz, 1H, 4-H), 2.23 (с, 3H, 4'-CH₃). ¹³C ЯМР (101 MHz, DMSO) δ 174.1, 172.0, 156.8, 137.8, 137.5, 131.1, 129.7, 127.3, 125.2, 114.1, 65.5, 55.5, 46.3, 34.5, 21.1. HRMS (ESI), m/z вычислено для C₁₉H₁₉NO₄Na [M+Na]⁺ 348.1206, найдено 348.1215.



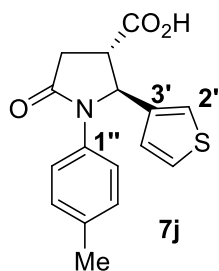
транс/цис-1-(4-Хлорфенил)-5-оксо-2-(*p*-толил)пирролидин-3-карбоновая кислота (7f): 148 мг (24%) *dr* 10:1; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ для *транс*-изомера: 12.87 (уш.с, 1H, COOH), 7.43 (д, $J = 8.9$ Hz, 2H, 2'',6''-H), 7.30 (д, $J = 8.9$ Hz, 2H, 3'',5''-H), 7.20 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, 2',6'-H), 7.10 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, 3',5'-H), 5.52 (д, $J = 5.5$ Hz, 1H, 2-H), 3.08 (ддд, $J = 9.4, 6.9, 5.5$ Hz, 1H, 3-H), 2.95 (дд, $J = 17.0, 9.4$ Hz, 1H, 4-H), 2.76 (дд, $J = 17.0, 6.9$ Hz, 1H, 4-H), 2.23 (с, 3H, CH₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ для *транс*-изомера: 173.9, 172.4, 137.6, 137.4, 137.1, 129.8, 129.2, 128.8, 127.1, 124.8, 64.9, 46.2, 34.6, 21.1. HRMS (ESI), m/z вычислено для C₁₈H₁₆ClNO₃Na [M+Na]⁺ 352.0711, найдено 352.0716.



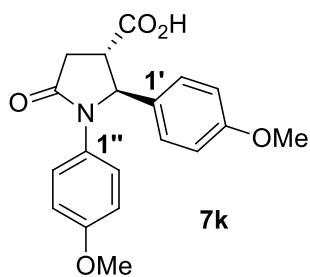
транс/цис-2-(4-(Метоксикарбонил)фенил)-5-оксо-1-(*p*-толил)пирролидин-3-карбоновая кислота (7h): 380 мг (54%) *dr* 10:1; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ для *транс*-изомера: 12.91 (уш.с, 1H, COOH), 7.87 (д, $J = 8.3$ Hz, 1H, 3',5'-H), 7.48 (д, $J = 8.3$ Hz, 1H, 2',6'-H), 7.27 (д, $J = 8.4$ Hz, 1H, 2'',6''-H), 7.04 (д, $J = 8.4$ Hz, 1H, 3'',5''-H), 5.62 (д, $J = 5.7$ Hz, 1H, 2-H), 3.81 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.13 (ддд, $J = 9.6, 7.1, 5.7$ Hz, 1H, 3-H), 2.94 (дд, $J = 17.0, 9.6$ Hz, 1H, 4-H), 2.77 (дд, $J = 17.0, 7.1$ Hz, 1H, 4-H), 2.18 (с, 3H, CH₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ для *транс*-изомера: 173.7, 172.1, 166.3, 146.3, 135.4, 134.7, 130.0, 129.6, 129.4, 127.8, 123.3, 64.9, 52.6, 45.8, 34.4, 20.8. HRMS (ESI), m/z вычислено для C₂₀H₁₉NO₅Na [M+Na]⁺ 376.1155, найдено 376.1137.



транс/цис-2-(2-Хлорфенил)-5-оксо-1-(*p*-толил)пирролидин-3-карбоновая кислота (7i): 228 мг (37%) *dr* 11:1; ^1H ЯМР (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 13.00 (уш.с, 1H, COOH), 7.46 – 7.43 (м, 1H, 6'-H), 7.32 – 7.27 (м, 5H, 3',4',5'-H и 2'',6''-H), 7.08 (д, $J = 8.4$ Hz, 2H, 3'',5''-H), 5.86 (д, $J = 4.0$ Hz, 1H, 2-H), 3.16 – 3.07 (м, 1H, 3-H), 2.98 (дд, $J = 17.2, 9.6$ Hz, 1H, 4-H), 2.74 (дд, $J = 17.2, 4.9$ Hz, 1H, 4-H), 2.20 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 174.0, 172.3, 137.2, 135.5, 134.7, 132.5, 130.5, 130.5, 130.1, 129.6, 128.2, 122.4, 62.6, 44.4, 34.6, 20.8. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.0891, найдено 330.0894.

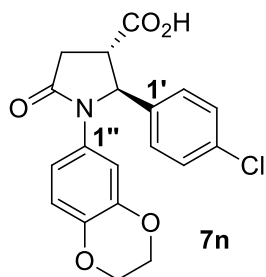


транс/цис-5-Оксо-2-(тиофен-3-ил)-1-(*p*-толил)пирролидин-3-карбоновая кислота (7j): 377 мг (63%) *dr* 7.4:1; ^1H ЯМР (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 12.82 (уш.с, 1H, COOH), 7.45 (дд, $J = 4.9, 3.0$ Hz, 1H, 4'-H), 7.42 (дд, $J = 3.0, 1.3$ Hz, 1H, 2'-H), 7.27 (д, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2'',6''-H), 7.09 – 7.05 (м, 3H, 5'-H и 3'',5''-H), 5.61 (д, $J = 5.0$ Hz, 1H, 2-H), 3.14 (ддд, $J = 9.5, 6.3, 5.0$ Hz, 1H, 3-H), 2.97 (дд, $J = 17.0, 9.5$ Hz, 1H, 4-H), 2.71 (дд, $J = 17.0, 6.3$ Hz, 1H, 4-H), 2.21 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 174.1, 171.8, 141.9, 135.6, 134.7, 129.4, 127.5, 126.5, 123.8, 123.5, 61.4, 45.3, 34.6, 20.9. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 324.0665, найдено 324.0670.



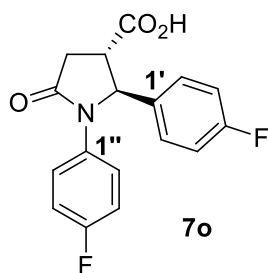
7k

транс/цис-1,2-Бис(4-метоксифенил)-5-окспирролидин-3-карбоновая кислота (7k): 237 мг (37%) *dr* 7.5:1; (EtOH-H₂O); ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ для *транс*-изомера: 12.76 (уш.с, 1H, COOH), 7.25 (д, *J* = 9.0 Hz, 2H, 2'',6''-H), 7.23 (д, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2',6'-H), 6.84 (д, *J* = 8.7 Hz, 2H, 3',5'-H), 6.80 (д, *J* = 9.0 Hz, 2H, 3'',5''-H), 5.40 (д, *J* = 5.8 Hz, 1H, 2-H), 3.69 (с, 3H, 4'-CH₃), 3.67 (с, 3H, 4''-CH₃), 3.08 (ддд, *J* = 9.5, 7.2, 5.8 Hz, 1H, 3-H), 2.92 (дд, *J* = 16.9, 9.5 Hz, 1H, 4-H), 2.72 (дд, *J* = 16.9, 7.2 Hz, 1H, 4-H). ¹³C ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ для *транс*-изомера: 174.1, 171.9, 159.2, 156.9, 132.6, 131.0, 128.7, 125.4, 114.4, 114.1, 65.3, 55.5, 55.4, 46.4, 34.5. HRMS (ESI), *m/z* вычислено для C₁₉H₁₉NO₅Na [M+Na]⁺ 364.1155, найдено 364.1155.

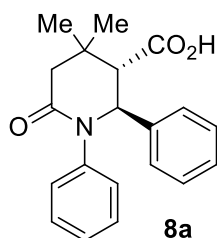


7n

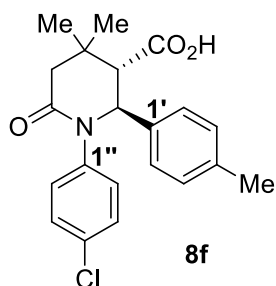
транс-2-(4-Хлорфенил)-1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-5-окспирролидин-3-карбоновая кислота (7n): 373 мг (50%); T_{пл} 210–211 °C (EtOH-H₂O); ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.87 (уш.с, 1H, COOH), 7.39 – 7.34 (м, 4H, 2',6'-H и 3',5'-H), 6.93 (д, *J* = 2.4 Hz, 1H, 2''-H), 6.78 (дд, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H, 6''-H), 6.71 (д, *J* = 8.7 Hz, 1H, 5''-H), 5.47 (д, *J* = 5.7 Hz, 1H, 2-H), 4.19 – 4.14 (м, 4H, OCH₂CH₂O), 3.07 (ддд, *J* = 9.5, 7.1, 5.7 Hz, 1H, 3-H), 2.90 (дд, *J* = 17.0, 9.5 Hz, 1H, 4-H), 2.72 (дд, *J* = 17.0, 7.1 Hz, 1H, 4-H). ¹³C ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.8, 172.1, 143.3, 141.3, 139.9, 132.8, 131.3, 129.4, 129.1, 117.0, 116.7, 113.0, 64.7, 64.5, 64.3, 46.0, 34.3. HRMS (ESI), *m/z* вычислено для C₁₉H₁₆ClNO₅ [M+H]⁺ 374.0790, найдено 374.0795.



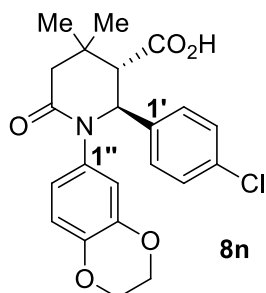
транс/цис -1,2-Бис(4-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота (7o): 220 мг (36%) *dr* 5.2:1; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 12.86 (уш.с, 1H, COOH), 7.41 – 7.37 (м, 4H, 2',6'-H и 2'',6''-H), 7.15 – 7.06 (м, 4H, 3',5'-H и 3'',5''-H), 5.55 (д, $J = 6.1$ Hz, 1H, 2-H), 3.16 – 3.10 (м, 1H, 3-H), 2.94 (дд, $J = 17.0, 9.5$ Hz, 1H, 4-H), 2.76 (дд, $J = 17.0, 7.6$ Hz, 1H, 4-H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 173.8, 172.2, 162.0 (д, $J = 250.9$ Hz), 159.6 (д, $J = 249.0$ Hz), 136.70 (д, $J = 3.0$ Hz), 134.26 (д, $J = 2.7$ Hz), 129.65 (д, $J = 8.4$ Hz), 125.78 (д, $J = 8.3$ Hz), 115.91 (д, $J = 21.6$ Hz), 115.65 (д, $J = 22.4$ Hz), 64.7, 46.2, 34.5. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 340.0756, найдено 340.0743.



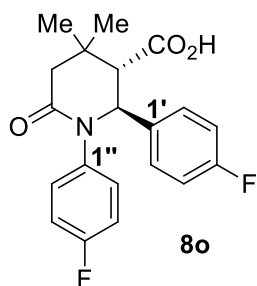
транс-4,4-Диметил-6-оксо-1,2-дифенилпиперидин-3-карбоновая кислота (8a): 222 мг (69%); $T_{\text{пл}}$ 287–288 °C ($\text{EtOH-H}_2\text{O}$); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.41 (уш.с, 1H, COOH), 7.27 – 7.08 (м, 7H, ArH), 7.06 – 7.00 (м, 3H, ArH), 5.10 (д, $J = 11.0$ Hz, 1H, 2-H), 2.99 (д, $J = 11.0$ Hz, 1H, 3-H), 2.82 (д, $J = 16.5$ Hz, 1H, 5-H), 2.27 (д, $J = 16.5$ Hz, 1H, 5-H), 1.27 (с, 3H, 4- CH_3), 1.09 (с, 3H, 4- CH_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 172.5, 168.9, 141.2, 140.1, 128.74, 128.73, 128.72, 128.5, 128.0, 126.7, 64.6, 58.2, 47.5, 33.1, 28.8, 21.3. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324.1594, найдено 324.1612. Есть данные PCA (см. приложение).



транс/цис-1-(4-Хлорфенил)-4,4-диметил-6-оксо-2-(*p*-толил)пиперидин-3-карбоновая кислота (8f): 133 мг (36%) dr 7.2:1; ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ для транс-изомера: 12.37 (уш.с, 1H, COOH), 7.22 (д, $J = 8.7$ Hz, 2H, 2'',6''-H), 7.11 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, 2',6'-H), 7.07 (д, $J = 8.7$ Hz, 2H, 3'',5''-H), 6.99 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, 3',5'-H), 5.06 (д, $J = 11.0$ Hz, 1H, 2-H), 2.96 (д, $J = 11.0$ Hz, 1H, 3-H), 2.81 (д, $J = 16.5$ Hz, 1H, 5-H), 2.26 (д, $J = 16.5$ Hz, 1H, 5-H), 2.18 (с, 3H, 4'-CH₃), 1.24 (с, 3H, 4-CH₃), 1.07 (с, 3H, 4-CH₃); сигналы цис-изомера: 5.52 (д, $J = 5.6$ Hz, 1H, 2-H), 3.04 (д, $J = 17.1$ Hz, 1H, 5-H), 2.16 (с, 3H, 4'-CH₃), 1.32 (с, 3H, 4-CH₃), 1.03 (с, 3H, 4-CH₃). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO- d_6) δ для транс-изомера: 172.4, 169.1, 140.2, 137.2, 136.8, 130.9, 130.5, 129.2, 128.7, 128.6, 64.0, 58.1, 47.4, 33.0, 28.7, 21.3, 21.1. HRMS (ESI), m/z вычислено для C₂₁H₂₂ClNO₃ [M+H]⁺ 394.1180, найдено 394.1196.

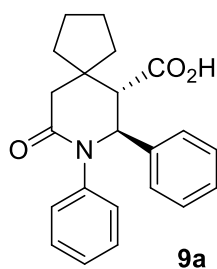


транс-2-(4-Хлорфенил)-1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-4,4-диметил-6-оксопиперидин-3-карбоновая кислота (8n): 207 мг (50%); $T_{\text{пл}}$ 295–296 °C (EtOH-H₂O); ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.45 (уш.с, 1H, COOH), 7.30 – 7.22 (м, 4H, ArH'), 6.65 (д, $J = 9.0$ Hz, 1H, 5''-H), 6.52 – 6.46 (м, 2H, 2''-H и 6''-H), 5.01 (д, $J = 11.0$ Hz, 1H, 2-H), 4.17 – 4.10 (м, 4H, OCH₂CH₂O), 2.92 (д, $J = 11.0$ Hz, 1H, 3-H), 2.77 (д, $J = 16.5$ Hz, 1H, 5-H), 2.24 (д, $J = 16.5$ Hz, 1H, 5-H), 1.22 (с, 3H, 4-CH₃), 1.06 (с, 3H, 4-CH₃). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO- d_6) δ 172.3, 169.1, 143.2, 142.1, 139.4, 134.2, 132.5, 130.6, 128.6, 121.3, 117.6, 116.9, 64.3, 64.0, 58.1, 47.4, 33.1, 28.7, 21.3. HRMS (ESI), m/z вычислено для C₂₂H₂₂ClNO₅ [M+Na]⁺ 438.1079, найдено 438.1064.



транс/цис-1,2-Бис(4-фторфенил)-4,4-диметил-6-оксопиперидин-3-

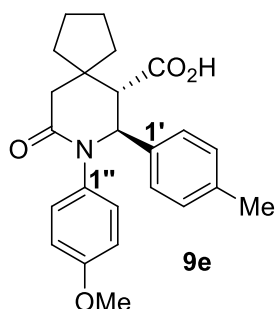
карбоновая кислота (8o): 208 мг (58%) *dr* 3.2:1; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 12.42 (уш.с, 1H, COOH), 7.32 – 7.21 (м, 2H, ArH), 7.10 – 6.94 (м, 6H, ArH), 5.10 (д, $J = 11.1$ Hz, 1H, 2-H), 3.02 (д, $J = 11.1$ Hz, 1H, 3-H), 2.82 (д, $J = 16.6$ Hz, 1H, 5-H), 2.27 (д, $J = 16.6$ Hz, 1H, 5-H), 1.26 (с, 3H, 4- CH_3), 1.09 (с, 3H, 4- CH_3); сигналы *цис*-изомера: 5.58 (д, $J = 5.7$ Hz, 1H, 2-H), 3.06 (д, $J = 17.0$ Hz, 1H, 5-H), 2.86 (дд, $J = 5.7, 1.6$ Hz, 1H, 3-H), 2.16 (дд, $J = 17.0, 1.6$ Hz, 1H, 5-H), 1.33 (с, 3H, 4- CH_3), 1.04 (с, 3H, 4- CH_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 172.4, 169.1, 161.8 (д, $J = 243.9$ Hz), 160.5 (д, $J = 243.2$ Hz), 137.3 (д, $J = 2.9$ Hz), 136.1 (д, $J = 3.0$ Hz), 131.0 (д, $J = 8.3$ Hz), 130.7 (д, $J = 8.6$ Hz), 115.6 (д, $J = 16.9$ Hz), 115.4 (д, $J = 15.8$ Hz), 63.8, 57.9, 47.4, 33.0, 28.7, 21.4; сигналы *цис*-изомера: 173.0, 170.6, 162.5 (д, $J = 243.5$ Hz), 161.44 (д, $J = 243.2$ Hz), 137.5 (д, $J = 2.9$ Hz), 134.6 (д, $J = 3.2$ Hz), 130.1 (д, $J = 8.6$ Hz), 114.9 (д, $J = 21.3$ Hz), 61.0, 56.3, 42.5, 32.2, 28.2, 27.7. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 382.1225, найдено 382.1227.



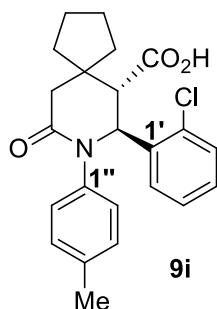
транс/цис-9-Оксо-7,8-дифенил-8-азаспиро[4.5]декан-6-карбоновая кислота

(9a): 286 мг (82%) *dr* 5:1; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ для *транс*-изомера: 12.20 (уш.с, 1H, COOH), 7.24 – 7.09 (м, 7H, ArH), 7.06 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, *n*-Ph), 6.99 (д, $J = 7.5$ Hz, 2H, *o*-Ph), 5.12 (д, $J = 10.5$ Hz, 1H, 7-H), 3.18 (д, $J = 10.5$ Hz, 1H, 6-H), 2.76 (д, $J = 16.5$ Hz, 1H, 10-H), 2.47 (д, $J = 16.5$ Hz, 1H, 10-H), 2.40 – 2.29 (м, 1H), 1.87 – 1.45 (м, 7H); сигналы *цис*-изомера: 5.49 (д, $J = 5.7$ Hz, 1H, 7-H), 3.13 (д, $J = 17.0$ Hz, 1H, 10-H),

2.94 (дд, $J = 5.7, 1.5$ Hz, 1H, 6-H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO- d_6) δ для *транс*-изомера: 172.7, 169.0, 141.6, 140.4, 128.7, 128.66, 128.65, 128.6, 127.9, 126.6, 65.7, 57.2, 46.7, 44.1, 37.7, 30.5, 25.0, 24.6; сигналы *цис*-изомера: 172.8, 170.4, 141.8, 138.6, 128.9, 128.3, 128.3, 127.9, 127.4, 126.0, 63.0, 55.9, 43.5, 41.2, 38.1, 37.4, 24.0, 23.8. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 372.1570, найдено 372.1564.

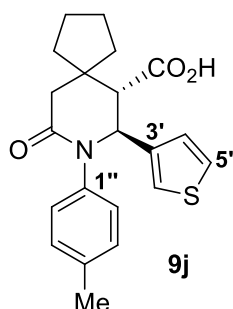


транс-8-(4-Метоксифенил)-9-оксо-7-(*p*-толил)-8-азаспиرو[4.5]декан-6-карбоновая кислота (9e): 219 мг (63%); $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$ (EtOH- H_2O); ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.45 (уш.с, 1H, COOH), 7.08 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, 2',6'-H), 6.99 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, 3',5'-H), 6.87 (д, $J = 8.9$ Hz, 2H, 2'',6''-H), 6.71 (д, $J = 8.9$ Hz, 2H, 3'',5''-H), 4.96 (д, $J = 10.8$ Hz, 1H, 7-H), 3.65 (с, 3H, OCH₃), 3.11 (д, $J = 10.8$ Hz, 1H, 6-H), 2.74 (д, $J = 16.5$ Hz, 1H, 10-H), 2.40 (д, $J = 16.5$ Hz, 1H, 10-H), 2.34 – 2.25 (м, 1H), 2.19 (с, 3H, 4'-CH₃), 1.81 – 1.60 (м, 4H), 1.59 – 1.38 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO- d_6) δ 172.9, 169.2, 157.6, 137.4, 137.0, 134.0, 129.7, 129.2, 128.5, 114.0, 65.4, 57.0, 55.5, 46.3, 43.8, 37.4, 30.1, 24.9, 24.7, 21.1. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{K}]^+$ 432.1572, найдено 432.1579.



транс/цис-7-(2-Хлорфенил)-9-оксо-8-(*p*-толил)-8-азаспиро[4.5]декан-6-карбоновая кислота (9i): 238 мг (60%) *dr* 4:1; ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ для *транс*-изомера: 12.07 (уш.с, 1H, COOH), 7.47 – 7.37 (м, 1H, 6'-H), 7.29 – 7.15 (м, 3H,

ArH'), 6.99 (д, $J = 8.3$ Hz, 2H, 2'',6''-H), 6.89 (д, $J = 8.3$ Hz, 2H, 3'',5''-H), 5.52 (д, $J = 10.0$ Hz, 1H, 7-H), 3.34 (д, $J = 10.0$ Hz, 1H, 6-H), 2.69 (д, $J = 16.5$ Hz, 1H, 10-H), 2.48 (д, $J = 16.5$ Hz, 1H, 10-H), 2.42 – 2.31 (м, 1H), 2.20 (с, 3H, 4''-CH₃), 1.85 – 1.46 (м, 7H); сигналы *цис*-изомера: 5.85 (д, $J = 5.8$ Hz, 1H, 7-H), 3.20 (д, $J = 17.0$ Hz, 1H, 10-H), 3.04 (дд, $J = 5.8, 1.9$ Hz, 1H, 6-H), 2.18 (с, 3H, 4''-CH₃). ¹³C ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ для *транс*-изомера: 172.4, 169.0, 138.7, 137.3, 136.2, 131.5, 130.3, 129.8, 129.2, 129.1, 128.0, 127.52, 127.48, 55.2, 46.6, 44.4, 37.9, 31.1, 25.0, 24.6, 20.8. HRMS (ESI), m/z вычислено для C₂₃H₂₄ClNO₃ [M+H]⁺ 398.1517, найдено 398.1522.



***транс/цис*-9-Оксо-7-(тиофен-3-ил)-8-(*n*-толил)-8-азаспиро[4.5]декан-6-карбоновая кислота (9j):** 110 мг (30%) dr 2.5:1; ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ для *транс*-изомера: 12.17 (уш.с, 1H, COOH), 7.32 (дд, $J = 5.0, 2.9$ Hz, 1H, 4'-H), 7.10 (дд, $J = 2.9, 1.0$ Hz, 1H, 2'-H), 7.04 – 6.95 (м, 3H, 5'-H и 2'',6''-H), 6.85 (д, $J = 8.2$ Hz, 2H, 3'',5''-H), 5.17 (д, $J = 10.3$ Hz, 1H, 7-H), 3.20 (д, $J = 10.3$ Hz, 1H, 6-H), 2.67 (д, $J = 16.5$ Hz, 1H, 10-H), 2.42 (д, $J = 16.5$ Hz, 1H, 10-H), 2.31 – 2.22 (м, 1H), 2.22 (с, 3H, 4''-CH₃), 1.85 – 1.44 (м, 7H); сигналы *цис*-изомера: 5.54 (д, $J = 5.6$ Hz, 1H, 7-H), 3.01 (д, $J = 17.0$ Hz, 1H, 10-H), 2.90 (дд, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 1H, 6-H), 2.19 (с, 3H, 4''-CH₃). ¹³C ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ для *транс*-изомера: 172.8, 168.7, 141.7, 139.0, 135.9, 129.2, 128.3, 127.4, 126.4, 124.3, 61.1, 56.5, 46.6, 44.0, 37.7, 30.6, 25.0, 24.6, 20.9; сигналы *цис*-изомера: 173.1, 169.9, 140.0, 139.2, 135.3, 128.9, 128.5, 128.1, 125.1, 124.4, 59.0, 55.4, 43.3, 41.4, 38.0, 37.5, 23.9, 23.8, 20.9. HRMS (ESI), m/z вычислено для C₂₁H₂₃NO₃S [M+Na]⁺ 392.1291, найдено 392.1294.

2.4 Синтез сукцинимидов **14**.

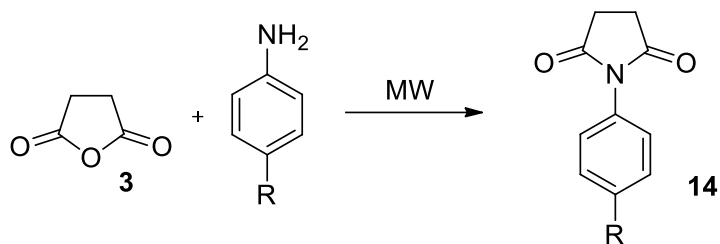
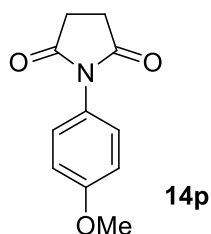
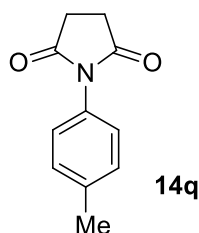


Схема 2.4 – Синтез сукцинимидов.

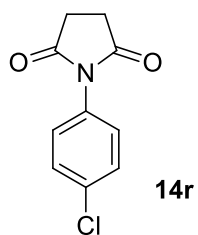
Янтеранный ангидрид (1,5 ммоль) и амин (1 ммоль) тщательно перемешивают и помещают в виалу для микроволнового реактора. Реакцию проводят при 130 °С в течение 30 минут. Затем смесь заливают небольшим объемом (~5 мл) 10% раствора KHCO_3 , кристаллы отфильтровывают и сушат на воздухе.



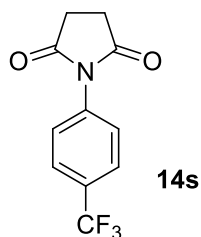
1-(4-Метоксифенил)пирролидин-2,5-дион (14p**) [40]:** Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц), CDCl_3 : δ 7.21 (д, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.01 (д, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.85 (с, 3H), 2.90 (с, 4H).



1-(*n*-Толил)пирролидин-2,5-дион (14q**) [40]:** Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц), CDCl_3 : δ 7.36 – 7.24 (д, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.18 (д, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.91 (с, 4H), 2.41 (с, 3H).



1-(4-Хлорфенил)пирролидин-2,5-дион (14r) [40]: Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц), CDCl_3 : δ 7.47 (д, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.40 – 7.07 (д, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.92 (с, 4H).



1-(4-(Трифторметил)фенил)пирролидин-2,5-дион (14s) [40]: Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц), CDCl_3 : δ 7.68 (д, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44 (д, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.86 (с, 4H).

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основной *целью* работы являлось изучение реакции Кастаньоли-Кушмана без растворителя и разработка нового подхода к синтезу *N*-арил-замещенных γ - и δ -лактамов по стандартам зеленой химии.

В качестве исходных соединений для синтеза γ - и δ -лактамов нами были выбраны *N*-арил-замещенные имины (азастильбены) **1** и циклические ангидриды (глутаровый **2**, янтарный **3**, а также два β,β -дизамещенных глутаровых ангидрида - *гем*-диметил-замещенный **4** и спироциклический **5**) (рис 3.1).

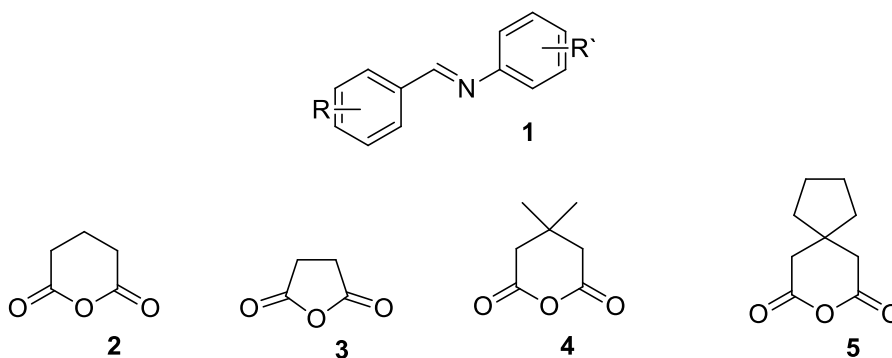


Рисунок 3.1 – 1 – Имины (**1**) и ангидриды (**2**, **3**, **4**, **5**), вводимые в РКК.

Выбор *N*-арил-замещенных иминов обусловлен прежде всего наличием в литературе лишь единичных примеров *N*-арил-замещенных δ - и γ -лактамовых кислот, получаемых в результате взаимодействия янтарного и глутарового ангидридов с азастильбенами. Действительно, после первой публикации Кастаньоли было описано всего несколько примеров 1,5-диарил-замещенных γ -лактамов, полученных по реакции Кастаньоли-Кушмана (РКК) с янтарным ангидридом. Более того, 1,6-диарил-замещенные δ -лактамы, полученные по РКК, встречаются в литературе еще реже.

Одна из возможных причин, почему такие соединения представлены в литературе очень скудно, может заключаться в весьма низкой реакционной способности *N*-арилиминов по отношению к РКК. Как известно, РКК может протекать по двум альтернативным механизмам – путь *a* и путь *b* (схема 1.7, обзор литературы). И тот, и другой механизм включают в себя ацилирование атома азота. Очевидно, что в *N*-арилиминов нуклеофильность этого реакционного центра будет

понижена, и, соответственно, реакционная способность таких субстратов в РКК в целом будет уменьшена.

Чтобы убедиться, что подход к синтезу лактамов при проведении реакции без растворителя практически осуществим, а также с целью определить оптимальную температуру проведения РКК, нами были проведены тестовые реакции *N*-бензилиденанилина **1a** с янтарным **2** и глутаровым **3** ангидридами (схема 3.1, табл. 3.1).

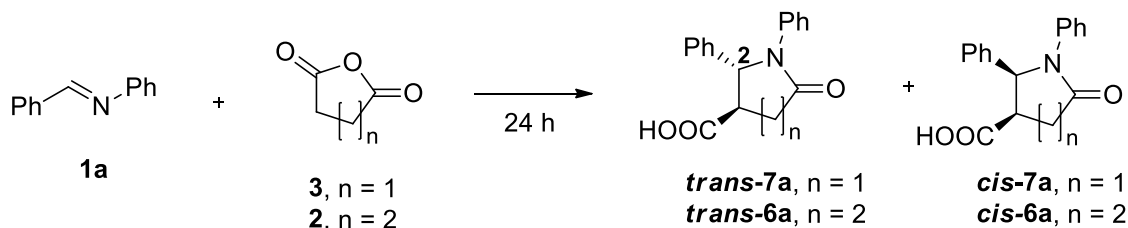


Схема 3.1 - Тестовые реакции для установления оптимального температурного режима проведения РКК без растворителя.

Реакции проводили при различных температурах от 90 °С до 170 °С, а выходы целевых лактамов определяли по интегрированию характеристических сигналов в ^1H ЯМР спектре, относящихся к протонам $\text{C}^2\text{--H}$ *cis*- и *trans*-изомеров лактамов (во всех случаях основной диастереомер – *trans*) по отношению к сигналам *n*-тетрадекана, который использовался в качестве внутреннего стандарта (см. экспериментальную часть).

Согласно результатам, представленным в таблице 1, полная конверсия имида **1a** была достигнута лишь при температуре выше 130 °С. Оптимальный выход продукта наблюдался при 150 °С, при этом никаких значительных изменений не наблюдалось при увеличении температуры до 170 °С. Таким образом, 150 °С была выбрана как оптимальная температура проведения всех дальнейших реакций. Однако, в некоторых случаях, о которых будет сообщено ниже, применялось нагревание до 170 °С с целью увеличить конверсию и выход целевого продукта, который оказывался ниже при проведении реакции при 150 °С.

Таблица 3.1 – Результаты проведения тестовых реакций *N*-бензилиденанилина **1a** с янтарным **3** и глутаровым **2** ангидридами.

Температура	Выход ^a (n = 2)	Конверсия имина	Выход ^a (n = 1)	Конверсия имина
90 °C	< 20%	~40%	< 20%	~50%
110 °C	24%	~50%	22%	~60%
130 °C	42%	98%	36%	100%
150 °C	65%	100%	48%	100%
170 °C	66%	100%	50%	100%

^a Данные получены на основании ЯМР выхода продуктов (*транс* + *цис*).

После проведения тестовых реакций кислоты **6a** и **7a** были выделены препаративно с выходами 67% и 50% соответственно.

Мы попытались продвинуться дальше и отказаться от использования растворителей не только в ходе проведения реакций, но и при выделении продуктов реакции. Нами была отработана «зеленая» методика выделения целевых соединений без использования органических растворителей.

После завершения реакции реакционная смесь охлаждалась до комнатной температуры. К этой смеси добавляли 10% водный раствор гидрокарбоната калия, и реакционная смесь постепенно растворялась за ночь при постоянном перемешивании, тем самым продукт, содержащий карбоксильную группу, отделялся от нерастворимых побочных продуктов. Мутный раствор фильтровали через слой цеолита (для отделения не растворившихся побочных продуктов) и затем подкисляли фильтрат до pH ~ 2 для образования кристаллов целевого продукта.

Изначально для экстракции мы использовали водный раствор гидрокарбоната натрия, но в одном из примеров при выделении кислоты **6e** (рис. 3.2) мы столкнулись с образованием ее труднорастворимой натриевой соли, которая не переходила полностью в водный раствор.

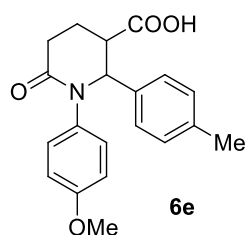


Рисунок 3.2 – δ -Лактамовая кислота **6e**.

Поэтому было решено перейти к поташу, поскольку калиевые соли карбоновых кислот обычно лучше растворимы в воде. В этом случае при выделении кислоты **7a** мы столкнулись с образованием большого количества побочного продукта – моноамида **10a** (схема 3.2).

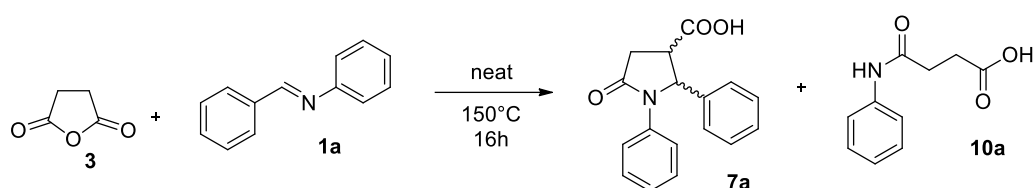


Схема 3.2 – Образование моноамида **10a** наряду с основным продуктом реакции **3a**.

Для проверки гипотезы о том, что возможно именно использование поташа из-за сильнощелочной среды приводит к образованию большого количества моноанилида **10a**, нами были поставлены параллельно четыре реакции с разными временами экстракции для отслеживания образования побочного продукта. Результаты приведены в таблице № 3.2.

Таблица № 3.2 – Изучение влияния времени экстракции с поташом и гидрокарбонатом калия для кислот **6a** и **7a**.

Кислота	Время экстракции с K_2CO_3	Количество моноамида в смеси
	3 часа	Не наблюдается
	24 часа	Не наблюдается
	3 часа	8%
	24 часа	34%

Как видно из таблицы, для глутарового ангидрида вне зависимости от времени экстракции образование побочного продукта не наблюдается. Тем не менее, в случае с янтарным ангидридом длительная экстракция с поташом действительно приводит к

увеличению количества моноанилида. По этой причине, в конце концов, мы перешли к менее основному гидрокарбонату калия. В результате в большинстве случаев образования моноанилида в процессе выделения реакции удалось избежать.

Глутаровый ангидрид (**2**) вводили в РКК без растворителя с разнообразными азастильбенами **1a-o** (схема 3.3, табл. 3.3).

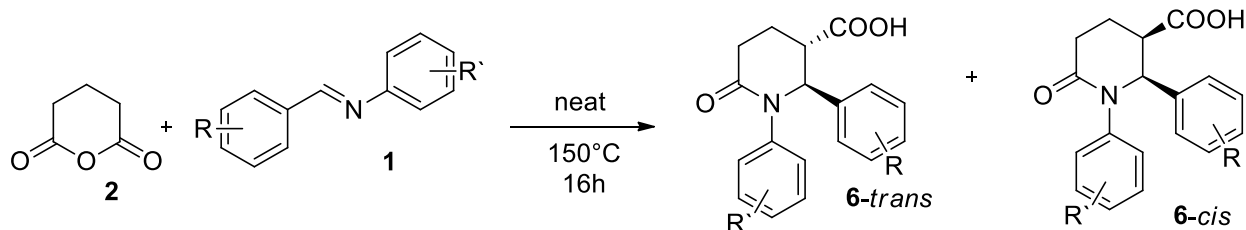


Схема 3.3 - Глутаровый ангидрид в РКК без растворителя.

В большинстве случаев нам удалось достигнуть выхода продукта реакции более 65%, а в отдельных случаях он оказывается очень высоким – до 89% (**6i** и **6n**, табл. 3.3).

Примечательно, что проведение реакции без растворителя позволило увеличить выходы продуктов по сравнению с аналогичными реакциями, описанными в литературе. Дополнительное преимущество такого подхода заключается в том, что получаемые соединения не требуют дальнейшей очистки (дополнительная перекристаллизация из водного этанола была необходима лишь в одном случае, (**6g**, табл. 3.3)).

Периодически для некоторых примеров мы проводили повторные реакции при 170 °С, чтобы убедиться, что повышение температуры не приведет к увеличению выхода продукта. В одних случаях повышение температуры действительно не приводило к значительным изменениям, в то время как в других случаях такой подход оказался весьма успешным. Так, при проведении реакции с **1c** при 170 °С выход составил 69% (при 150 °С – 72%). Однако, в случае кислоты **6h** (таблица 3.3) благодаря повышению температуры от 150 °С до 170 °С выход реакции удалось увеличить с 56% до 74%. Интересно отметить, что в случае кислоты **6g** повышение температуры до 170 °С не только не увеличивает выход реакции, но даже заметно уменьшает его с 68% до 46%, более того в смеси увеличивается количество побочного продукта – моноанилида **1lg** с 7% до 19% (рис 3.3).

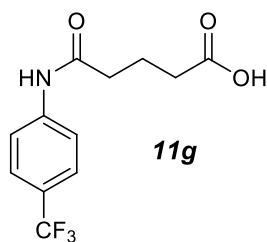
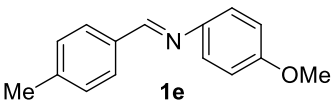
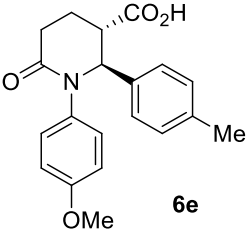
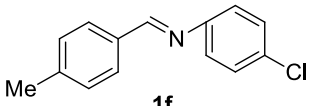
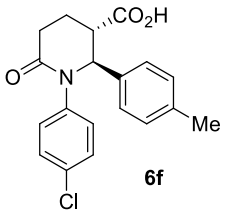
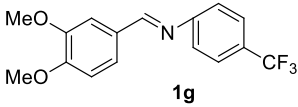
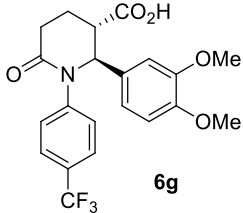
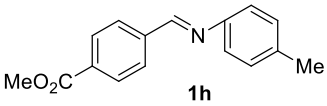
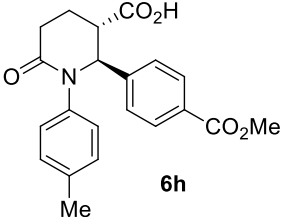
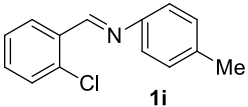
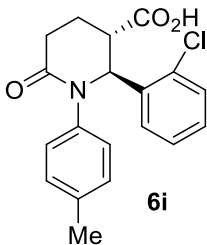
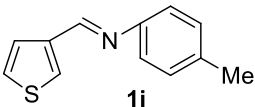
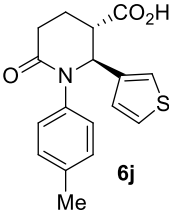
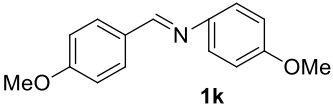
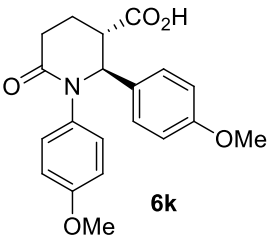


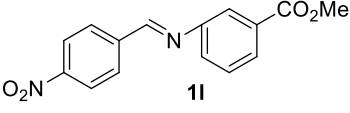
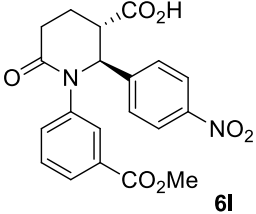
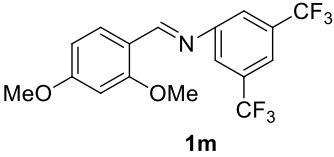
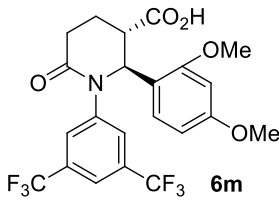
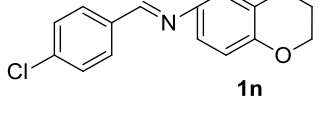
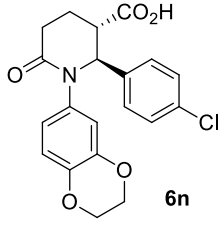
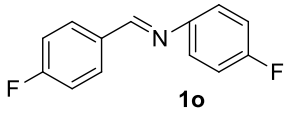
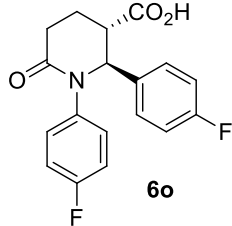
Рисунок 3.3 – Моноамид **11g**.

В случае **6m** (табл. 3.3) нами была успешно применена альтернативная методика выделения продукта путём перекристаллизации реакционной смеси из водного этанола (экспериментальная часть, метод В). Таким образом, нам удалось выделить чистый продукт реакции с выходом 59% (при стандартном выделении методом водной экстракции выход продукта составил 58%, однако продукт содержал около 13% соответствующего моноанилида).

Таблица № 3.3 - Глутаровый ангидрид в РКК без растворителя.

№	Имин	Продукт, 6	Выход продукта	dr^e
1 ^f			67%	6/1 ^a
2			65%	7/1 ^a
3			72%	8/1
4			66%	6/1

5	 1e	 6e	70%	6,5/1
6	 1f	 6f	64%	7/1
7	 1g	 6g	51%^b	
8	 1h	 6h	74%^c	6/1
9 ^f	 1i	 6i	80%	7/1 ^a
10	 1j	 6j	64%	4/1
11	 1k	 6k	72%	6/1

12	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)/C=C/c2ccc(cc2)[N+](=O)[O-]</chem> 1l	 <chem>OC(=O)[C@H]1CC[C@@H](C1=O)c2ccc(cc2)C(=O)OC</chem> 6l	56%	6/1
13	 <chem>COc1cc(OC)cc(C=Cc2ccc(cc2)C(F)(F)F)c1</chem> 1m	 <chem>OC(=O)[C@H]1CC[C@@H](C1=O)c2cc(OC)cc(OC)c2C(F)(F)F</chem> 6m	59%^d	транс
14	 <chem>Clc1ccc(cc1)/C=C/c2ccc3c(c2)OCO3</chem> 1n	 <chem>OC(=O)[C@H]1CC[C@@H](C1=O)c2ccc(cc2)C3=CC=C(C=C3)O4CCO4</chem> 6n	89%	5/1
15	 <chem>Fc1ccc(cc1)/C=C/c2ccc(cc2)F</chem> 1o	 <chem>OC(=O)[C@H]1CC[C@@H](C1=O)c2ccc(cc2)F</chem> 6o	73%	6/1

^a После перекристаллизации из водного этанола был выделен индивидуальный *транс*-изомер;

^b Выход продукта после перекристаллизации из водного этанола;

^c Выход продукта при проведении реакции при 170 °C;

^d Продукт был получен после перекристаллизации реакционной смеси из водного этанола (без экстракции в водную фазу);

^e *dr* - diastereomeric ratio – соотношение диастереомеров в реакционной смеси;

^f Есть данные рентгеноструктурного анализа.

Во всех случаях (1-15, табл. 3.3) продукты представляли собой смесь диастереомеров, в которой *транс*-изомер – основной. Как уже упоминалось в обзоре литературы, по ¹H ЯМР спектрам нельзя однозначно утверждать, какой из изомеров является *цис*-изомером, а какой *транс*-изомером. Поэтому, чтобы убедиться, что основной изомер действительно имеет *транс*-конфигурацию, кислоты **6a** и **6i** были получены в виде индивидуального диастереомера после перекристаллизации из

водного этанола. Нами были выращены монокристаллы и сделан рентгеноструктурный анализ (РСА), который подтвердил предполагаемую нами конфигурацию (рис. 3.4).

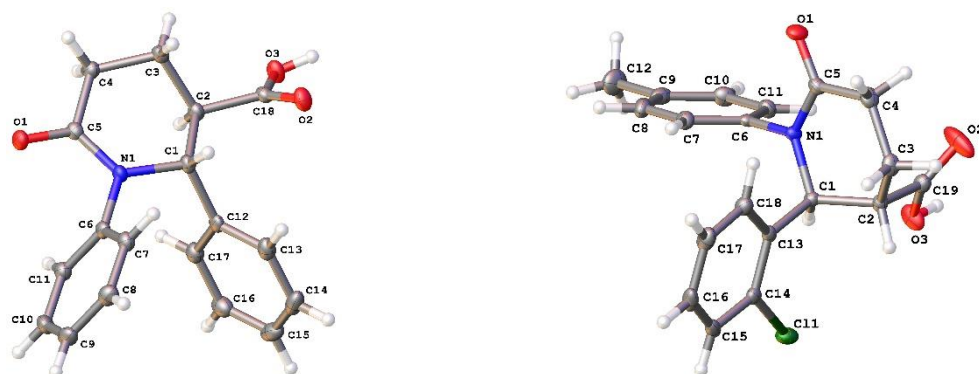


Рисунок 3.4 - Рентгеноструктурный анализ **6a** и **6i**.

Янтарный ангидрид (**2**) также вводили в РКК без растворителя с различными азастильбенами **1a-f**, **h**, **i-k**, **n**, **o** (схема 3.4).

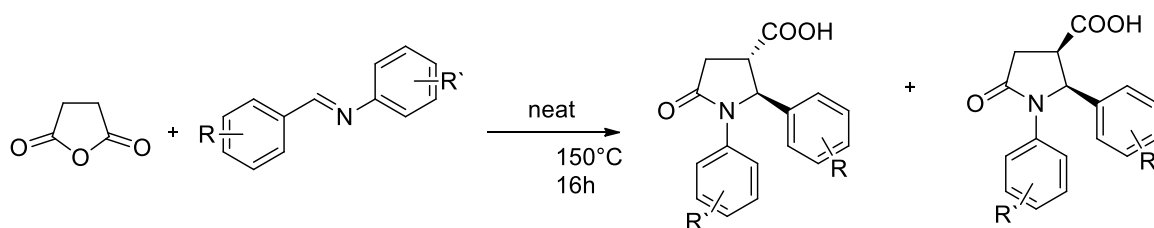


Схема 3.4 - Янтарный ангидрид в РКК без растворителя.

Практически во всех случаях после водной экстракции получаемые продукты реакций были загрязнены соответствующим моноамидом типа **10** (рис. 3.5) (возможный механизм образования которого будет обсуждаться ниже), поэтому требовалась дополнительная перекристаллизация из водного этанола, что, соответственно, приводило к снижению выходов лактамовых кислот.

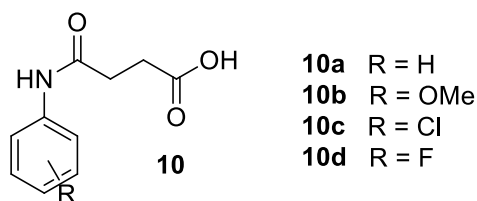
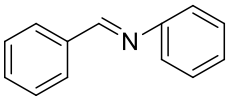
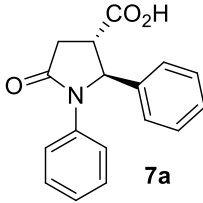
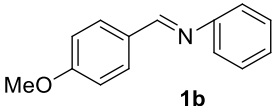
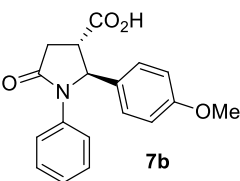
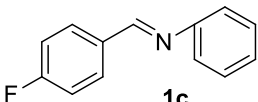
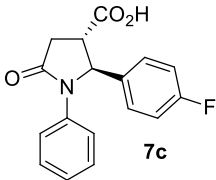
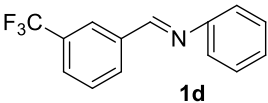
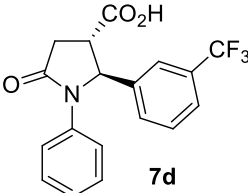
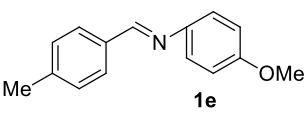
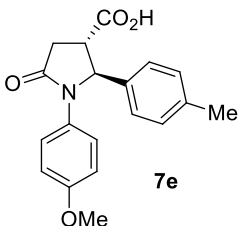
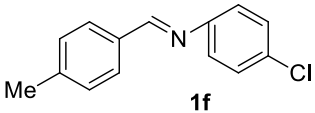
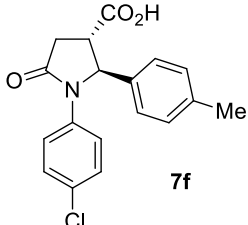
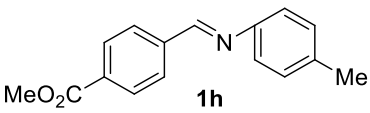
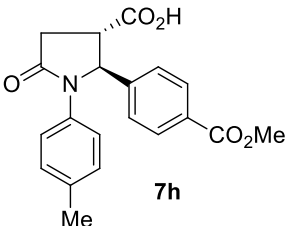
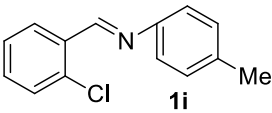
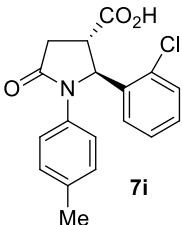
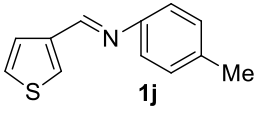
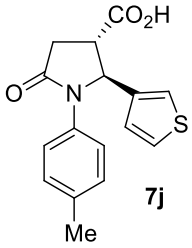
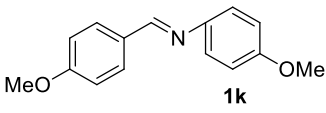
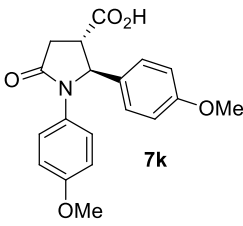
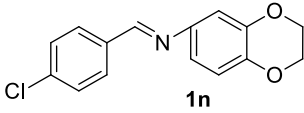
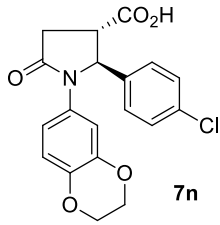
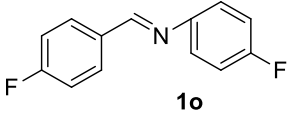
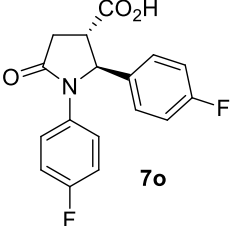


Рисунок 3.5 – Янтарные моноамиды, побочные продукты в РКК.

Таблица № 3.4 - Янтарный ангидрид в РКК без растворителя.

№	Имин, 1	Продукт, 7	Выход	<i>dr</i> ^d
1	 1a	 7a	50%	7/1
2	 1b	 7b	50%	5/1
3	 1c	 7c	40% ^b	<i>транс</i>
4	 1d	 7d	35%	7/1 ^a
5	 1e	 7e	35% ^b	<i>транс</i>
6	 1f	 7f	24% ^b	<i>транс</i>
7	 1h	 7h	54% ^c	11/1

8			170°C 37% ^b	транс
9			63% ^c	транс
10			37% ^b	транс
11			50% ^c	12/1 ^a
12			36% ^b	транс

^a После перекристаллизации из водного этанола был выделен индивидуальный *транс*-изомер;

^b Выход продукта после перекристаллизации из водного этанола;

^c Продукт был получен после перекристаллизации реакционной смеси из водного этанола (без экстракции в водную фазу);

^d *dr* - diastereomeric ratio – соотношение диастереомеров в реакционной смеси.

В трех случаях (**7n**, **7h**, **7j**) нами была успешно применена альтернативная методика выделения продуктов путем перекристаллизации реакционной смеси из водного этанола, в результате чего удалось получить продукты с чистотой более 98% без повторной перекристаллизации, а также несколько увеличить выходы реакций по сравнению с выделением реакций методом водной экстракции. В случае кислоты **7n** (табл. 3.4) при выделении методом водной экстракции с последующей

перекристаллизацией выход продукта реакции составил всего 28%. Для сравнения, выделение путем перекристаллизации реакционной смеси (опуская стадию водной экстракции) позволило получить чистую кислоту с выходом 50%. В случае соединений **7h** и **7j** водная экстракция с последующей перекристаллизацией позволили получить чистые продукты с выходами лишь 31% и 35% соответственно.

Следует отметить, что выделение продуктов путем перекристаллизации реакционной смеси применимо не во всех случаях, и скорее является исключением, нежели правилом. Так, попытки выделить таким способом кислоты **7c**, **7d**, **7e**, **7f**, **7o**, **7i** не увенчались успехом, и получить кристаллы продукта не удалось.

В одном случае (**7i**) при проведении реакции при 170 °C удалось увеличить выход продукта с 31% (с чистотой ~80%, при проведении реакции при 150 °C) до 51% (чистота ~85%). Однако, последующая перекристаллизация была все также необходима, и конечный выход чистой кислоты составил 37%.

Во всех случаях в результате реакции также образуется смесь диастереомеров, в которой *транс*-изомер – основной. Сделать однозначные выводы о конфигурации основного изомера можно основываясь на ¹H ЯМР спектрах, поскольку, как известно из литературы, величины константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) *транс*- и *цис*-изомеров заметно различаются и составляют $J_{a-b} \sim 5$ Hz и ~ 9 Hz соответственно.

Примечательно, что реакции, суммированные в таблицах 3 и 4, охватывают широкий диапазон заместителей как в альдегидном, так и анилиновом фрагментах. Действительно, те редкие примеры аналогично диарил-замещенных лактамов, описанные в литературе [14-16], включают только электрон-нейтральные и электрон-избыточные ароматические группы. В этом же исследовании целевые лактамы были получены с различными заместителями, включая электроноакцепторные заместители в любой части имина (или даже в обеих частях, как в случае лактама **7o**).

Реакции с участием 3,3-дизамещенных аналогов глутарового ангидрида – *гем*-диметилзамещенного **4** (схема 3.5) и спироциклического ангидридов **5** (схема 3.6) во всех случаях требовали более высокой температуры проведения (170 °C) для улучшения выходов. Вероятно, это связано с тем, что α -положение в этих ангидридах, которое участвует в реакции, гораздо более стерически загружено.

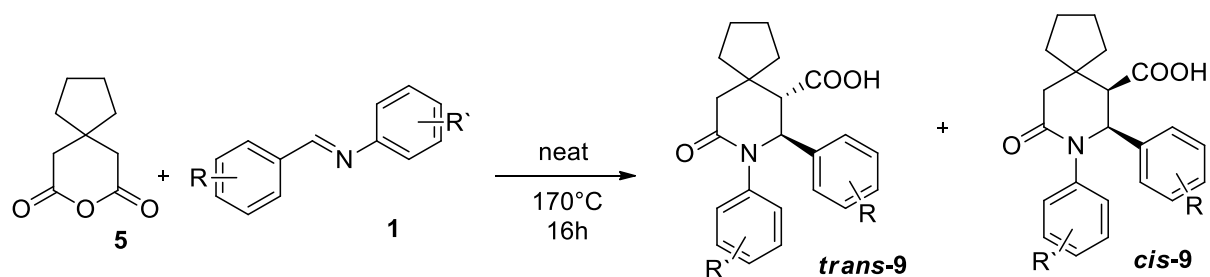


Схема 3.6 - Spiроциклический ангидрид **5** в РКК без растворителя.

Таблица № - 3.6 - Spiроциклический ангидрид **5** в РКК без растворителя.

№	Имин	Продукт	Выход	<i>dr</i> ^b
1	 1a	 9a	82%	5/1
2	 1e	 9e	63%	4/1 ^a
3	 1i	 9i	60%	3/1
4	 1j	 9j	30%	2/1

^a После перекристаллизации из водного этанола был выделен индивидуальный *транс*-изомер;

^b *dr*-diastereomeric ratio – соотношение диастереомеров в реакционной смеси.

Насколько нам известно, на момент написания работы соединения **8a,f,n,o** и **9a,e,i,j** являются первыми примерами такого типа сильно стерически загруженных δ-лактамов, полученных по РКК.

Примечательно, что в ходе реакции образовывались чистые кислоты, которые не требовали дальнейшей перекристаллизации в большинстве случаев с очень хорошими выходами.

Следует отметить, что при использовании в реакции *гем*-диметилзамещенного **4** и спироциклического **5** ангидридов, в получаемых продуктах увеличивается доля *цис*-диастереомера (вплоть до соотношения 2/1, как в случае **9j**). Основным диастереомером является также *транс*-изомер, что подтверждено с помощью РСА для примера **8a** после получения единственного изомера путём перекристаллизации из водного этанола (рис. 3.6).

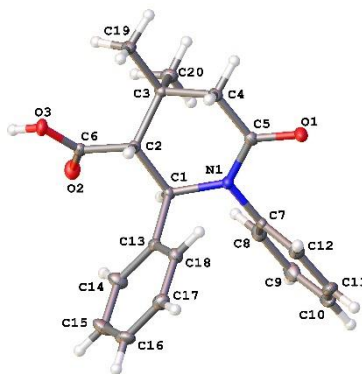


Рисунок 3.6 - Рентгеноструктурный анализ **8a**.

Как уже упоминалось выше, практически во всех случаях с янтарным ангидридом наблюдалось образование побочного продукта реакции – моноанилида типа **10**.

Его образование можно объяснить следующим образом: если реакция проходит по механизму **a** (см. обзор литературы), ацилирование имида приводит к образованию цвиттер-ионного интермедиата **12** который может циклизоваться с образованием целевого продукта реакции **7** (схема 3.7). Альтернативно, может происходить внутримолекулярный перехват карбоксилат-аниона с образованием циклического полуаминаля **13**. Этот полуаминаль может, вероятно, раскрываться обратно в цвиттер-ионный интермедиат **12** (с разрывом связи C–O, на схеме обозначен синим цветом). При раскрытии же цикла с разрывом связи C–N далее может происходить циклизация с образованием сукцинимиды **14** и отщеплением молекулы альдегида **15**. Сукцинимид при гидролизе в процессе обработки образует моноанилид **11**. Некоторые наблюдения говорят в пользу этого предположения. Во-первых, использование для экстракции более сильного основания (поташа) приводит к

большему содержанию примеси соответствующих моноамидов **11** в выделенных продуктах **7**. Во-вторых, в спектрах ^1H ЯМР реакционной смеси до водной обработки присутствуют характеристичные сигналы, относящиеся к протону альдегидной группы (синглет при ~ 10.0 м. д.) и к протонам сукцинимидного бис-метиленового мостика (синглет при ~ 2.9 м. д.).

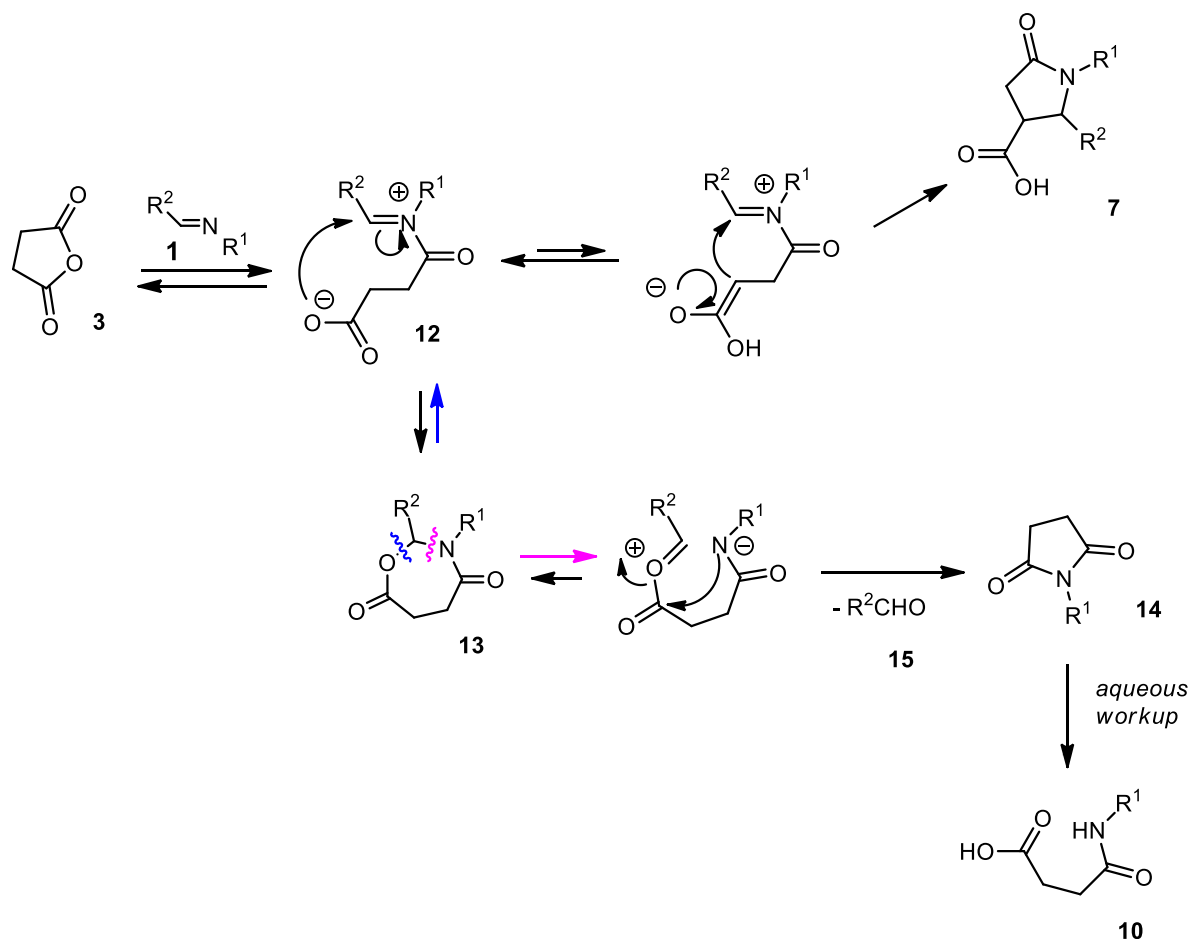
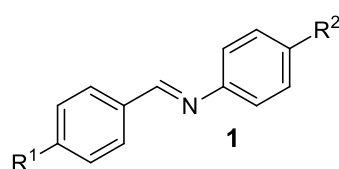


Схема 3.7 – Возможный механизм образования побочных продуктов в РКК.

Мы предположили, что количественное содержание сукцинимида в смеси должно коррелировать с электронными эффектами заместителей в имине. Так, акцепторные заместители в анилиновом фрагменте, стабилизируя отрицательный заряд на атоме азота должны способствовать раскрытию цикла интермедиата **13** путем разрыва связи C–N и увеличению, таким образом, количества побочных продуктов **14** и **15**.

Для проверки выдвинутой нами гипотезы были проведены реакции янтарного ангидрида и имидами **1p-q** (рис. 3.7) с целью анализа состава реакционной смеси и определения количественного содержания сукцинимида в смеси.



- 1p** $R^1 = H; R^2 = OMe$
1q $R^1 = H; R^2 = Me$
1r $R^1 = H; R^2 = Cl$
1s $R^1 = H; R^2 = CF_3$
1t $R^1 = OMe; R^2 = CF_3$

Рисунок 3.7 – Имины **1p-q** вводили в реакции с янтарным ангидридом **3** для анализа реакционных смесей.

Изначально содержание сукцинимидов в реакционной смеси планировалось определять методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью калибровочного графика (зависимость площади пика от концентрации сукцинимида). Для этого были получены чистые сукцинимиды **14p-s** по реакции, представленной на схеме 3.8, которые затем были введены в хроматограф.

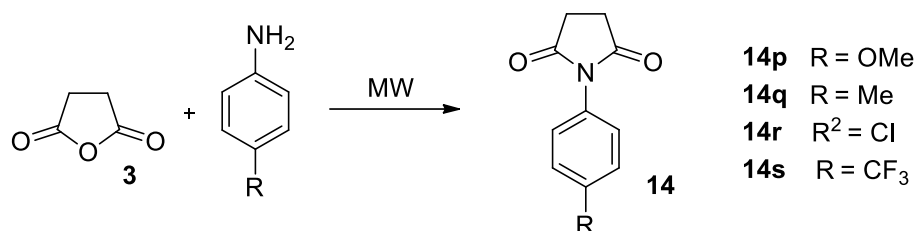
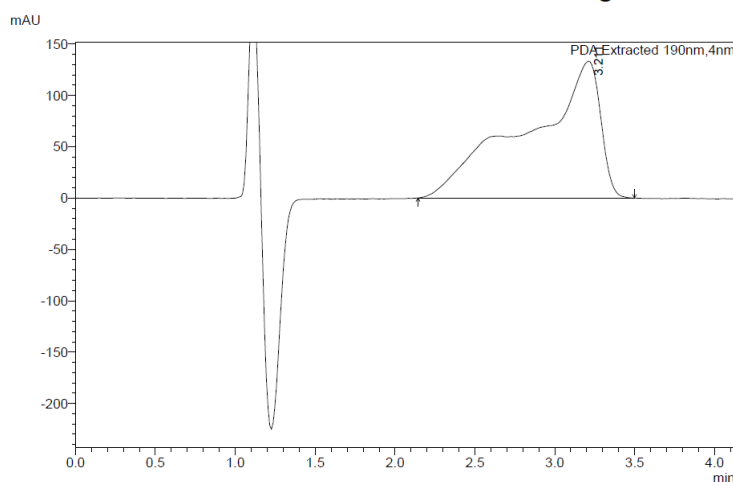


Схема 3.8 – Синтез сукцинимидов.

К сожалению, форма пиков сукцинимидов на хроматограмме была далека от правильной (рис. 3.8), что накладывало определенные ограничения на интерпретацию полученных данных. Использование различных программных методик не помогало улучшить внешний вид хроматограммы. Поэтому данный метод количественного анализа оказался неприменим в нашем случае.

==== Shimadzu LabSolutions Multi-Chromatogram ====



==== Shimadzu LabSolutions Multi-Chromatogram ====

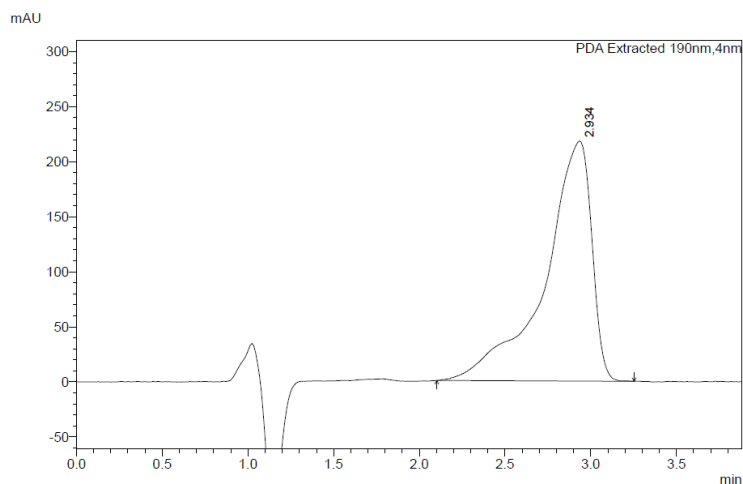
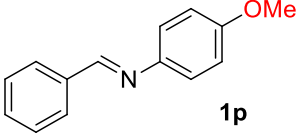
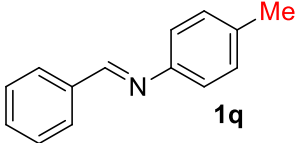


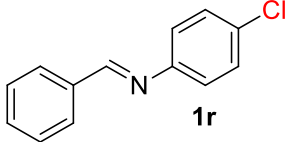
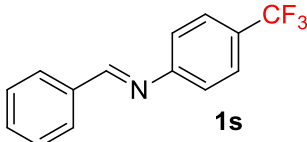
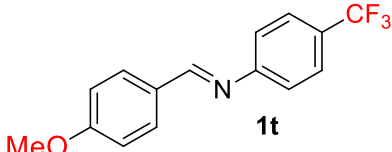
Рисунок 3.8 – Хроматограмма сукцинимидов **14p** (сверху) и **14s** (снизу).

В связи с этим содержание соответствующих сукцинимидов **14p-s** в реакционной смеси оценивали по ^1H ЯМР выходу, интегрируя сигнал бис-метиленового мостика относительно сигнала внутреннего стандарта, в качестве которого был выбран (3,4)-метилendioкситолуол.

Для проверки адекватности данных, получаемых в результате анализа спектров ^1H ЯМР реакционных смесей, соответствующие сукцинимиды были нами выделены из реакционных смесей препаративно на колонке с силикагелем. Полученные данные приведены в таблице 3.7.

Таблица № 3.7 - Данные анализа реакционнх смесей.

Имин	Содержание сукцинимида 14 в реакционной смеси	Содержание продукта 7 РКК ^b
 <p>1p</p>	<p>34%^a</p> <p>(35%)^b</p>	<p>(44%)</p>
 <p>1q</p>	<p>36%^a</p> <p>(33%)^b</p>	<p>(47%)</p>

 <p>1r</p>	<p>43% ^a</p> <p>(41%)^b</p>	<p>(37%)</p>
 <p>1s</p>	<p>50% ^a</p> <p>(52%)^b</p>	<p>(34%)</p>
 <p>1t</p>	<p>57% ^a</p> <p>(60%)^b</p>	<p>(20%)</p>

^a Препаративный выход

^b ЯМР выход

Результаты, приведенные в таблице 3.7 показывают, что при переходе от донорным к акцепторным заместителям в анилиновом фрагменте имина количество образующегося в ходе реакции сукцинимидов действительно увеличивается. Наряду с этим, введение донорного заместителя в альдегидный фрагмент имина способствует образованию еще большего количества соответствующего сукцинимидов. Полученные данные согласуются с нашей гипотезой относительно механизма образования побочного продукта. Несмотря на это, окончательно сделать выводы о механизме реакции пока не представляется возможным, поскольку, вероятно, в процессе реакции имеет место множество равновесных процессов.

В случае с глутаровым ангидридом загрязнение соответствующим моноамидом типа **11** наблюдалась лишь для одного примера **7g** (табл. 3.3), (из-за чего и потребовалась дополнительная перекристаллизация из водного этанола). Скорее всего, такой удовлетворительный результат обусловлен меньшей вероятностью протекания реакции по непродуктивному пути, поскольку образование 8-членного аналога циклического аддукта **13** было бы гораздо менее предпочтительным.

Также нас заинтересовала возможность проведения реакции Кастаньоли-Кушмана без растворителя под действием микроволнового облучения на примере реакций глутарового ангидрида **2** с *N*-алкилиминами **1u-z** (рис. 3.9). Примечательно,

что в литературе отсутствуют данные о попытках проведения РКК в подобных условиях.

Реакции проводили при 150 °С в течение различного времени от 10 минут до 24 часов, а выходы целевых лактамов определяли по интегрированию характеристических сигналов в ¹H ЯМР спектре, относящихся к протонам C²-H *цис*- и *транс*-изомеров лактамов (во всех случаях основной диастереомер – *транс*) по отношению к сигналам (3,4)-метилendioкситолуола, который использовался в качестве внутреннего стандарта.

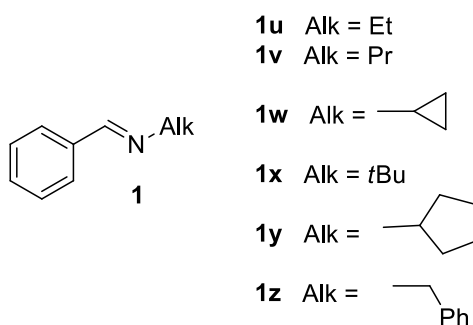
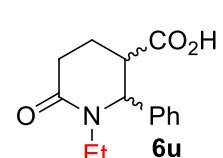


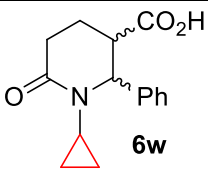
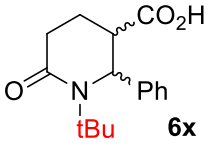
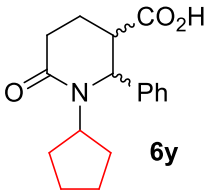
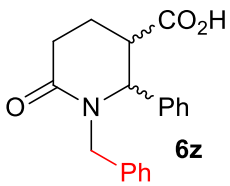
Рисунок 3.9 – *N*-Алкилимины **1u-z**, вводимые в РКК с глутаровым ангидридом под действием микроволнового облучения.

Практически во всех случаях нам удалось значительно сократить время проведения реакции, а в случае, когда у атома азота находится этильный заместитель (пример **1**) реакция протекает всего за 10 минут (табл. 3.8). Следует напомнить, что при проведении аналогичных реакций в кипящих апротонных растворителях, время реакции составляет 24-36 часов (см. обзор литературы).

Примечательно, что во всех случаях, кроме одного (**5**), увеличение времени реакции приводит к образованию большей доли *транс*-диастереомера.

Таблица № 3.8 - РКК с *N*-алкилиминами.

№		Время реакции	Выход, %	DR
1	 <p>6u</p>	24 часа	70	5/1
		1 час	71	4/1
		10 мин	70	3.5/1

2	 6w	4 часа	75	4.5/1
		1 час	68	4/1
		10 мин	69	4/1
4	 6x	24 часа	49	7/1
		1 час	50	4/1
		10 мин	45	3/1
5	 6y	24 часа	62	4/1
		30 мин	60	4/1
		10 мин	48	4/1
6	 6z	4 часа	91	5.5/1
		1 час	78	5/1
		10 мин	67	4.5/1

Полученные данные свидетельствуют о том, что такой подход проведения реакции глутарового ангидрида с различными *N*-алкилиминами без растворителя под действием микроволнового облучения может быть успешно применён в синтезе *N*-алкил-замещенных лактамовых кислот по РКК.

Нами были также проведены две тестовые реакции янтарного и глутарового ангидридов и имином **1a** без растворителя под действием микроволнового облучения (схема 3.9). Лактамовые кислоты **6a** и **7a** были выделены препаративно без использования органических растворителей через стадию водной экстракции.

В случае с глутаровым ангидридом **2** нам не только удалось значительно сократить время реакции с 16 до 2 часов (по сравнению со стандартной методикой проведения реакции в масляной бане), но и увеличить выход реакции с 67% (**6a** табл. № 3) до 80%. К сожалению, в случае с янтарным ангидридом такой подход оказался не столь успешным, и выход реакции увеличить не удалось.

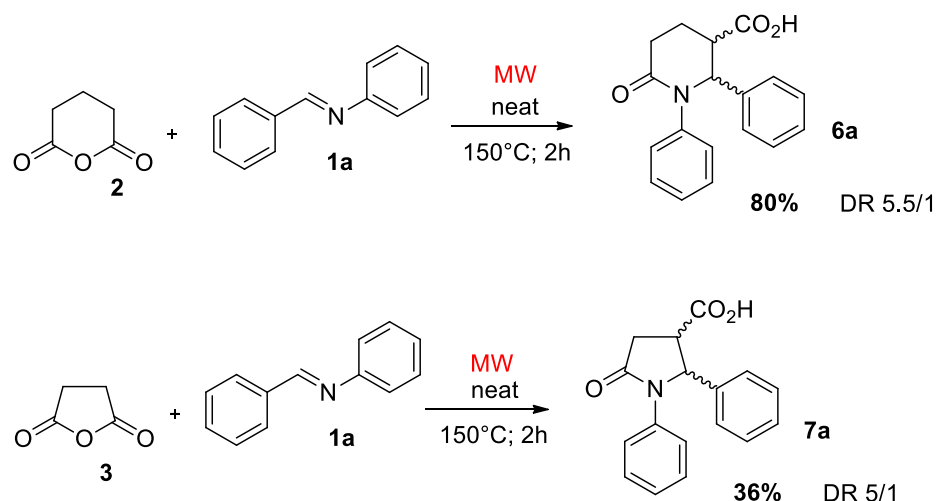


Схема 3.9 – РКК с *N*-арилиминами под действием микроволнового облучения.

Попытки расширить круг субстратов в реакциях с глутаровым ангидридом под действием микроволнового облучения также, к сожалению, не увенчались успехом. Так, при проведении реакции с азастильбенем **1b** (схема 3.10) выход продукта реакции спустя 3 часа нагревания составил всего 40%. В сравнении, проведение аналогичной реакции при нагревании на масляной бане в течение 16 часов позволяет достичь выхода продукта 65%.

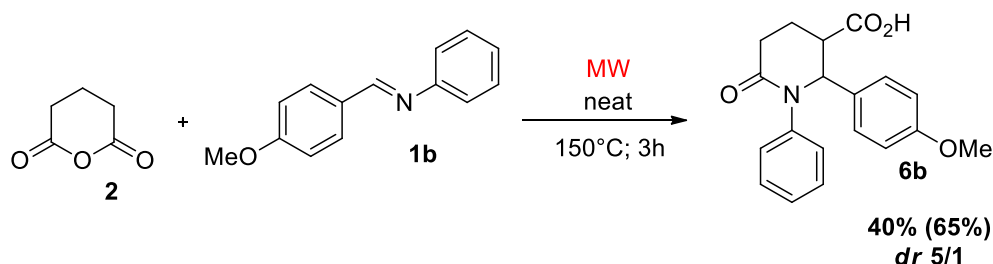


Схема 3.10 – Азастильбен **1b** в РКК под действием микроволнового облучения.

Очевидно, что в некоторых случаях такой подход проведения реакции без растворителя под действием микроволнового облучения может применяться весьма успешно. Однако, скорее всего, для каждой конкретной реакции следует подбирать оптимальные условия.

ВЫВОДЫ

1. Впервые осуществлен синтезе γ - и δ -лактамовых кислот по реакции Кастаньоли-Кушмана без растворителя. Разработанная методика включает в себя удобный протокол выделения продуктов реакции без использования органических растворителей, что удовлетворяет одному из важнейших принципов «зелёной» химии.
2. Предложенный подход проведения РКК без растворителя позволил ввести в реакцию широкий круг азастильбенов, а также новые, не описанные ранее в РКК ангидриды что, соответственно, позволяет достичь большего разнообразия получаемых лактамовых кислот.
3. Предложена гипотеза о механизме образования побочных продуктов в РКК – моноамида и альдегида, о которых другие авторы неоднократно упоминали, но никогда не объясняли причину их образования. Полученные экспериментальные данные подтверждают предложенную нами гипотезу, однако, для окончательных выводов требуются дополнительные более детальные исследования.
4. Наконец, было показано, что в отдельных случаях в реакциях циклических ангидридов с *N*-алкил- или *N*-арилиминами может успешно применяться микроволновое облучение, что позволяет значительно сократить время реакции.

СПИСОК ЦИТИРОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

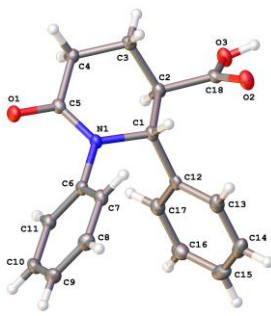
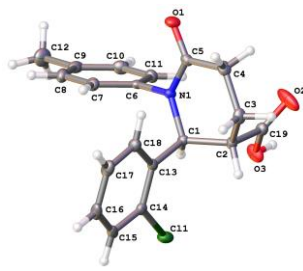
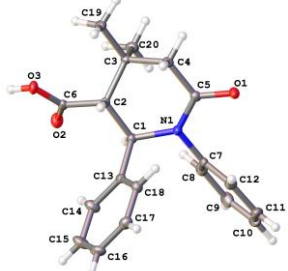
- [1] K. S. Martin, M. J. DiMaso, J. C. Fettinger and J. T. Shaw, *ACS Comb. Sci.*, 2013, 15, 356–362.
- [2] Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998, p.30.
- [3] Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1868**, 21, 181.
- [4] Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1877**, 31, 388.
- [5] Shoesmith, J. B., Guthrie A. *J. Chem. Soc.* **1928**, 2332-4.
- [6] Tran, J. A. et al *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2008**, 18(3), 1124-1130.
- [7] Jones, J. B.; Pinder, A. R. *J. Chem. Soc.* **1958**, 2612.
- [8] Castagnoli, N., Jr. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3187.
- [9] Cushman, M.; Gentry, J.; Dekow, F. W. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1111.
- [10] Haimova, M. A.; Mollov, N. M.; Ivanova, S. C.; Dimitrova, A. I.; Ognyanov, V. I. *Tetrahedron* **1977**, 33, 331.
- [11] Tamura, Y.; Wada, A.; Sasho, M.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4283.
- [12] Cushman, M.; Castagnoli, N., Jr. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3404.
- [13] Cushman, M.; Castagnoli, N., Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1268.
- [14] Cushman, M.; Castagnoli, N., Jr. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1546.
- [15] Cushman, M.; Castagnoli, N., Jr. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 440.
- [16] Cushman, M.; Madaj, E. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 907–915.
- [17] Pattawong, O.; Tan, D. Q.; Fettinger, J. C.; Shaw, J. T.; Cheong, P. H.-Y. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5130–5133.
- [18] Sorto, N. A.; Di Maso, M. J.; Muñoz, M. A.; Dougherty, R. J.; Fettinger, J. C.; Shaw, J. T. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2601–2610.
- [19] Masee, C. E.; Ng, P. Y.; Fukase, Y.; Sanchez-Rosello, M.; Shaw, J. T. *J. Comb. Chem.* **2006**, 8, 293–296.
- [20] Sarnpitak, P.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett.* 2014, 55, 2299–2303.
- [21] Tan, D. Q.; Atherton, A. L.; Smith, A. J.; Soldi, C.; Hurley, K. A.; Fettinger, J. C.; Shaw, J. T. *ACS Comb. Sci.* 2012, 14, 218–223.
- [22] Ng, P. Y.; Masse, C. E.; Shaw, J. T. *Org. Lett.* 2006, 8, 3999–4002.

- [23] Wei, J.; Shaw, J. T. *Org. Lett.* 2007, 9, 4077–4080.
- [24] Younai, A.; Fettingner, J. C.; Shaw, J. T. *Tetrahedron* 2012, 68, 4320–4327.
- [25] Biggs-Houck, J. E.; Davis, R. L.; Wei, J.; Mercado, B. D.; Olmstead, M. M.; Tantillo, D. J.; Shaw, J. T. *J. Org. Chem.* 2012, 77, 160–172.
- [26] Tan, D. Q.; Younai, A.; Pattawong, O.; Fettingner, J. C.; Cheong, P. H.-Y.; Shaw, J. T. *Org. Lett.* 2013, 15, 5126–5129.
- [27] Kita, Y.; Mohri, S.; Tsugoshi, T.; Maeda, H.; Tamura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1985, 33, 4723–4731.
- [28] Mayadeo, M. S.; Kulkarni, S. J.; Deodhar, K. D. *Synthesis* 1990, 87–88.
- [29] Moens, M.; Verniest, G.; De Schrijver, M.; ten Holte, P.; Thuring, J.-W.; Deroose, F.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* 2012, 68, 9284–9288.
- [30] Dar'in, D.; Bakulina, O.; Chizhova, M.; Krasavin, M. *Org. Lett.* 2015, 17, 3930–3933.
- [31] Robert, J.; Boucherle, A. *Ann. Pharm. Fr.* **1981**, 39, 337.
- [32] Piwowarczyk K, Zawadzka A. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2008, 19, 309–317
- [33] Dallacker, F.; Jouck, W. *Chem.-Ztg.* **1985**, 109, 82.
- [34] Ryabukhin, S. V.; Panov, D. M.; Granat, D. S.; Ostapchuk, E. N.; Kryvoruchko, D. V.; Gkygorenko, O. O. *ACS Comb. Sci.* 2014, 16, 146–153.
- [35] Robert, J.; Boucherle, A.; Luu-Duc, C. *J. Pharm. Belg.* **1989**, 44, 36.
- [36] Burdzhiev N., Stanoeva E. *Tetrahedron*. 2006, 62, 8318–8326.
- [37] Tabcheh, M.; Baroudi, M.; Elomar, F.; Elzant, A.; Elkhatib, M.; Rolland, V. *Asian J. Chem.* **2006**, 18, 1771.
- [38] Dols P., Folmer B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2008, 18, 1461–1467.
- [39] Dar'in, D.; Bakulina, O.; Nikolskaya S., M.; Krasavin, M. *RSC Adv.*, 2016, 6, 49411.
- [40] Matsuo, T. *Bull. Chem. Soc. of Japan*. 1964, 37, 12, 1844-8.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Данные рентгеноструктурного анализа для соединений **6a**, **6i**, **8a**.

Рентгеноструктурный анализ кристаллов проводили на дифрактометрах Agilent Technologies Xcalibur Eos и Agilent Technologies (Oxford Diffraction) «Supernova». Обработка полученных данных осуществлялась, используя программное обеспечение Olex2^a, Superflip^b, ShelXL^c. Полученные результаты включены в базу данных CCDC.

			
Identification code	6a	6i	8a
Empirical formula	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	C ₁₉ H ₁₈ ClNO ₃
Formula weight	295.32	323.38	343.79
Temperature/K	100(2)	100(2)	100(2)
Crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c
a/Å	9.2973(3)	6.1741(3)	10.15491(19)
b/Å	9.6961(3)	22.3708(7)	11.7971(2)
c/Å	17.2808(6)	12.6253(4)	14.1333(3)
β/°	110.402(3)	103.267(4)	97.8247(17)
Volume/Å ³	1460.10(9)	1697.25(11)	1677.37(5)
Z	4	4	4
ρ _{calc} /g/cm ³	1.343	1.266	1.361

μ/mm^{-1}	0.744	0.085	0.244
F(000)	624.0	688.0	720.0
Crystal size/ mm^3	$0.1 \times 0.1 \times 0.1$	$0.25 \times 0.25 \times 0.15$	$0.3 \times 0.3 \times 0.25$
Radiation	$\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54184$)	$\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073$)	$\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073$)
2θ range for data collection/ $^\circ$	10.15 to 149.95	6.392 to 54.998	5.322 to 55
Index ranges	$-11 \leq h \leq 11, -11 \leq k \leq 12, -20 \leq l \leq 21$	$-3 \leq h \leq 8, -26 \leq k \leq 29, -16 \leq l \leq 13$	$-13 \leq h \leq 13, -15 \leq k \leq 15, -18 \leq l \leq 18$
Reflections collected	9351	7371	28349
Independent reflections	2995 [$R_{\text{int}} = 0.0406$, $R_{\text{sigma}} = 0.0362$]	3881 [$R_{\text{int}} = 0.0197$, $R_{\text{sigma}} = 0.0362$]	3845 [$R_{\text{int}} = 0.0327$, $R_{\text{sigma}} = 0.0168$]
Data/restraints/parameters	2995/0/199	3881/0/219	3845/0/219
Goodness-of-fit on F^2	1.034	1.030	1.028
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0431$, $wR_2 = 0.1103$	$R_1 = 0.0438$, $wR_2 = 0.0951$	$R_1 = 0.0322$, $wR_2 = 0.0811$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0511$, $wR_2 = 0.1185$	$R_1 = 0.0585$, $wR_2 = 0.1020$	$R_1 = 0.0361$, $wR_2 = 0.0840$
Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$	0.55/-0.25	0.35/-0.20	0.38/-0.31
CCDC	1470616	1470618	1470615

^aDolomanov, O.V.; Bourhis, L.J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H. J. Appl. Cryst., 2009, 42, 339–341.

^bPalatinus, L.; Chapuis, G. J. Appl. Cryst., 2007, 40, 786–790; Palatinus, L.; van der Lee, A. J. Appl. Cryst., 2008, 41, 975–984; Palatinus, L.; Prathapa, S. J.; van Smaalen, S. J. Appl. Cryst., 2012, 45, 575–580.

^cSheldrick, G.M. Acta Cryst., 2015, C71, 3–8.